

**Der Einfluß von
Hypoxie- und Sauerstoffatmung auf den
Adiuretin-Plasmaspiegel beim Gesunden
und bei chronischer Herzinsuffizienz**

Gustav Hör

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Schwiegk

Der Einfluß von Hypoxie- und Sauerstoffatmung
auf den Adiuretin-Plasmaspiegel beim Gesunden
und bei chronischer Herzinsuffizienz



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gustav Hör

aus

Preßburg

München 1959

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. E. Buchborn

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Schwiegk

Dekan: Prof. Dr. K. Kolle

Tag der mündlichen Prüfung: 12. 2. 1959

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

DISPOSITION

I. Einleitung

- | | |
|--|---|
| A) Endokrine Steuerung des Wasserhaushaltes:
Das antidiuretische Hormon (ADH) - Korrelation
von Adiuretin-Produktion und Serumosmolarität
beim Gesunden | 1 |
| B) Regulation des Wasserhaushaltes hydropischer
Krankheitsbilder | 5 |
| C) Problemstellung der Arbeit | 6 |

II. Übersicht über bisherige Arbeiten zur Frage der renalen und endokrinen Funktionsänderungen unter Hypoxie	9
--	---

- | | |
|--|----|
| a) Hämodynamische Hypoxiefolgen an der Niere | 9 |
| b) Humorale Hypoxiefolgen und Nierenfunktion | 13 |

III. Methodik

- | | |
|--|----|
| A) Übersicht über bisherige Methoden zur Erfassung
der antidiuretischen Aktivität des Plasmas | 20 |
| B) Methodik des angewandten Krötentestes
nach BUCHBORN | 24 |
| a) Durchführung der Sauerstoffmangelversuche
(Untersuchungen bei akuter Hypoxie) | 37 |
| b) Versuchsdurchführung der Sauerstoff-Atmung
(Untersuchungen nach chronischer Hypoxie) | 38 |
| C) Bestimmung der Serumosmolarität | 38 |
| a) Die Definition der Osmolarität | 38 |
| b) Die Berechnung der Serumosmolarität (So) | 39 |
| c) Die Bestimmung der "effektiven" Serum-
osmolarität | 39 |
| d) Durchführung der Gefrierpunktsbestimmung | 40 |
| e) Bestimmung des Harnstoffs | 41 |

D) Bestimmung der Elektrolyte	43
E) Kreatinin und Kreatinin-Clearance	43
a) Kreatinin-Bestimmung im Serum	43
b) Kreatinin-Bestimmung im Urin	44
c) Ermittlung der Kreatinin-Clearance	44
F) Die Bestimmung der Alkali-Reserve	44
G) Ermittlung des pH	45
IV. Ergebnisse der eigenen Versuchsdurchführungen über die ADH-Plasmaaktivität	46
a) Unter akuter Hypoxie	46
b) Ergebnisse nach Sauerstoffatmung chronisch- hypoxischer Herzinsuffizienter	54
V. Besprechung der Ergebnisse und Schlußfolgerungen	63
VI. Zusammenfassung	70
VII. Literaturverzeichnis	72
Lebenslauf	81

I. EINLEITUNG

A) ENDOKRINE STEUERUNG DES WASSERHAUSHALTES:

DAS ANTIDIURETISCHE HORMON (ADH) - KORRELATION VON ADIURETIN - PRODUKTION UND SERUMOSMOLARITÄT BEIM GESUNDEN

Wie alle lebenswichtigen physiologischen Funktionen unterliegt auch die Regulation des Wasserhaushaltes dem Prinzip der Homöostase, das eine Konstanz des Wasserbestandes im Organismus gewährleistet. Dieses Gleichgewicht im Wasserhaushalt hängt von der Flüssigkeitszufuhr und -abfuhr ab. Letztere wird, von der geringfügigen cutanen, respiratorischen und intestinalen Wasserabgabe abgesehen, renal gesteuert.

Das glomerulär filtrierte Wasser wird in den Tubuli der Nieren zum größten Teil rückresorbiert:

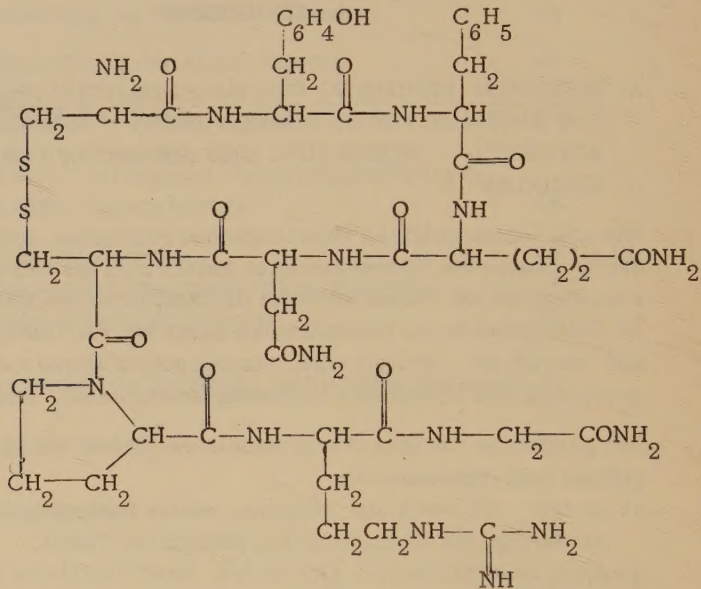
- a) zu $\frac{4}{5}$ - $\frac{7}{8}$ durch eine obligate, passive Rückresorption von Wasser im Gefolge des Natriums in den proximalen Tubuli.
- b) durch eine fakultative, aktive, d. h. unter Energieverbrauch stattfindende Wasserrückresorption in den distalen Tubuli, die der endokrinen Regulation durch das antidiuretische Hormon (ADH) des Hypophysenhinterlappens (HHL) unterliegt.

Das antidiuretische Hormon wirkt hierbei wasserkonservierend und sorgt für die Konstanterhaltung der osmotischen Konzentration der Körperflüssigkeiten (Isotonie) und dadurch für die Aufrechterhaltung eines konstanten Wasserbestandes (Isovolumie). Es wurde kürzlich auch synthetisch von DU VIGNEAUD (115) dargestellt. Die biochemische Strukturaufklärung dieses "Hypophysenhinterlappen-Hormons" ergab, daß es sich um ein Oktapeptid handelt, wobei die Dicarbonsäuren und das Glycin als Säureamide vorliegen.

Das Adiuretin unterscheidet sich von der oxytocischen Fraktion des HHL dadurch, daß im Aminosäurering das Isoleucin des Oxytocins beim ADH durch Phenylalanin ersetzt ist und daß in der Aminosäureseitenkette beim Oxytocin Leucin, beim ADH dagegen Arginin steht. Wir kennen nun zwei

verschiedene Arten von Adiuretin: das Arginin-Adiuretin, aus Ochsenhypophysen dargestellt, und das Lysin-Adiuretin, das man aus Schweinehypophysen gewann.

Dem Arginin-Adiuretin kommt folgende Strukturformel zu:



Wie obige Formel zeigt, sind beim Adiuretin also 5 Aminosäuren durch eine Disulfidbindung zum Ring geschlossen.

Die Identität des Adiuretins mit dem Vasopressin gilt heute als gesichert. Dabei ist die physiologische Wirkung des Adiuretins (Vasopressin) die Diuresehemmung, die blutdrucksteigernde Eigenschaft dagegen unphysiologisch. Bei ihr handelt es sich lediglich um einen pharmakologischen Effekt bei unphysiologischer Überdosierung.

Wir wissen heute, daß mit dem Adiuretin auch immer gleichzeitig Oxytocin aus dem HHL ausgeschüttet wird. Dieses stellt das dritte wirksame Prinzip des HHL dar und bewirkt Uteruskontraktion und Milchejektion aus der lactierenden Drüse.

Nachstehende Tabelle (entnommen aus LABHART: "Klinik der Inneren Sekretion", Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957) zeigt

die unterschiedliche Wirksamkeit der beiden HHL-Hormone.

Wirksamkeit von Oxytocin und Vasopressin in verschiedenen
biologischen Testen nach VAN DYKE

Wirkung	Wirksamkeit in 1 E/mg Reinsubstanz	
	Oxytocin	Vasopressin
Kontraktion des isolierten Ratten-Uterus	500	30
Blutdrucksenkung an Vögeln	500	85
Milchejektion	500	100
Blutdrucksteigerung	7	600 (Katze)
Diuresehemmung	3	600 (Ratte)

Während über fermentative Synthese und Abbau des Adiuretins noch nichts Sicheres bekannt ist, wird seine Freisetzung aus dem HHL nach heutiger Kenntnis in Abhängigkeit von der Serumosmolarität unter Vermittlung von Osmorezeptoren im Hypothalamus reguliert. Dabei genügt eine Änderung von 1 % der Osmolalität des Plasma, um die Vasopressin-Ausschüttung in Gang zu setzen (80).

Der Sitz der zentralen Osmoregulation ist also im Zwischenhirn anzunehmen. Dort stellt sie eine Teilfunktion des "endophylaktisch-trophotropen Systems" (HESS) dar, indem ihr die Aufgabe der Wasserkonservierung des Organismus zufällt.

Die Produktion des ADH erfolgt nach heutiger Ansicht im Nucleus supra-opticus des Hypothalamus (Neurosekretion), aus dem es entlang dem Tractus supraoptico-hypophyseus in den HHL transportiert und dort gespeichert wird. BARGMANN (9) bezeichnet das ADH daher auch als "Hypothalamus-Hormon". Ein Ausfall des ADH bei Läsionen im Bereich des hypothalamo-neurohypo-

physiären Systems führt zu dem klinischen Erscheinungsbild des Diabetes insipidus.

Für die Freisetzung des Adiuretins spielen neben der schon genannten osmorezeptiven Stimulierung wahrscheinlich auch noch andere Faktoren eine Rolle, so z. B. neben psychischen Insulten vor allem auch Änderungen des Plasmavolumens.

Während nun die Osmorezeptoren durch Tonizitätsschwankungen des Serums stimuliert werden, sollen die Volumenrezeptoren noch unsicherer Lokalisation auf isoosmotische Volumenschwankungen des Plasmas ansprechen und die ADH-Ausschüttung beeinflussen.

Den erstmals von VERNEY postulierten, aus methodischen Gründen aber bisher nicht direkt bewiesenen Zusammenhang zwischen Adiuretin und Serumosmolarität beim Gesunden konnte BUCHBORN (25) durch ein neues biologisches Testverfahren für ADH direkt bestätigen. Dabei zeigte es sich, daß die ADH-Produktion der jeweiligen Serumosmolarität korreliert ist, und zwar verhält sich der ADH-Plasmaspiegel proportional dem Logarithmus der Serumosmolarität (25).

Beobachtungen über die Korrelation von ADH und Serumosmolarität bei azotämischen Zustandsbildern (z. B. chron. Nephritis) schränken diese Feststellung dahingehend ein, daß der ADH-Plasmaspiegel bzw. die ADH-Ausschüttung des Hypophysen-Hinterlappens offenbar nicht der Gesamtosmolarität, sondern der sog. effektiven Serumosmolarität, d. h. der Gesamtionenkonzentration folgt. Diese durch die Differenz zwischen Gesamtosmolarität und Partialosmolarität des Harnstoffs gegebene Größe wird noch näher zu erläutern sein, besonders für die Fälle von Herzinsuffizienz mit erhöhtem Harnstoffspiegel. Bei normalen Harnstoffwerten kann man jedoch die Gesamtosmolarität als adäquate Bezugsgröße des ADH-Plasmaspiegels wählen (BUCHBORN).

B) REGULATION DES WASSERHAUSHALTES HYDROPISCHER KRANKHEITSBILDER

Eine wichtige Frage war nun, ob bei hydropischen Krankheitsbildern cardialer, hepatischer oder renaler Genese eine Störung der endokrinen Regulation des Wasserhaushaltes vorliegt; d. h. ob eine pathologisch gesteigerte ADH-Produktion oder eine verzögerte ADH-Inaktivierung als Ursache der abnormen Wasserretention anzusprechen sind.

Es wurde schon früher angenommen, daß z. B. bei Eklampsie (2), bei Lebercirrhose sowie bei cardiovasculären Erkrankungen (Herzinsuffizienz, Hochdruck) anormale Quantitäten von antidiuretischen Substanzen im Urin ausgeschieden würden (2, 11, 14). Aus den genannten Untersuchungen mit dem ADH-Nachweis an der Kröte wissen wir nun, daß die ADH-Produktion bei diesen Ödemkrankheiten im selben Verhältnis zur Serum-osmolarität steht wie beim Gesunden (25). Jedoch fand sich in Einzelfällen, besonders bei der Herzinsuffizienz (25, 29, 30), daß die sonst regelhafte Korrelation ADH-Serumosmolarität gestört sein kann. Eine solche Störung des Verhältnisses ADH-Serumosmolarität läßt sich vor allem auch für die mehr akuten Kreislaufveränderungen mit Verminderung der Plasmamenge annehmen.

Störungen des Wasserhaushaltes im allgemeinen manifestieren sich entweder in Änderungen der osmotischen Konzentration oder des Volumens der einzelnen Wasserräume im Organismus (29). Ödem und Ascites sind Beispiel solcher Störungen. Sie stellen eine isotone Expansion des interstitiellen, weniger auch des intrazellulären und intravaskulären Flüssigkeitsraumes dar. Nach der auch heute noch gültigen STARLING-SCHADEschen Vorstellung führt eine Verschiebung im normalen Gleichgewicht zwischen hydrostatischem und onkotischem Druck in der kapillaren Strombahn zu erhöhter Flüssigkeitsfiltration in das Interstitium, die eine Hypovolämie bedingt. Diese führt dann über noch unbekannte Veränderungen im Zellstoffwechsel zu vermehrter Aldosteron-Ausschüttung aus der Nebennierenrinde (NNR). Aldosteron bedingt seinerseits eine erhöhte Natriumrückresorption im Tubulus mit konsekutiver Serumhyperosmolarität. Die erhöhte Serumsmolarität stellt schließlich den Stimulus für eine gesteigerte Adiuretin-Abgabe aus dem HHL dar und führt so sekundär über die Natrium-Retention auch zur Wasser-Retention (SCHWIEGK).

C) PROBLEMSTELLUNG DER ARBEIT

Einleitend wurde dargelegt, daß also die hydropischen Störungen (Ödem-, Ascitesgenese) heute im Sinne einer primär aldosterongesteuerten Natrium-Retention aufgefaßt werden. Dagegen konnten frühere Untersuchungen nicht klären, welche Bedeutung dem Adiuretin-Mechanismus bei der hydropischen Herzinsuffizienz zukommt. Es wurde immer wieder eine selbständige ADH-Überproduktion als Ursache der Ödembildung vermutet. Eine der Ursachen hierfür könnte in der bei Herzinsuffizienz häufigen chronischen Hypoxie liegen. Es war nämlich wie bereits angedeutet - bei der Korrelierung von ADH-Plasmaspiegel und Serumosmolarität aufgefallen, daß die Streuung bei dieser Gruppe größer als beim Normalen und auch bei Lebercirrhosen mit Ascites, aber ohne Hypoxie war (BUCHBORN).

Nach Ausschluß akuter Kreislaufveränderungen (Plasmavolumenänderung, Ödem-Ausschwemmung) als Ursachen einer ADH-Überproduktion erschien es daher wichtig, die Bedeutung der Hypoxie experimentell näher zu untersuchen. Da diese ja eines der wesentlichen Symptome der Herzinsuffizienz ist, wäre es denkbar, daß sie einen der Gründe für die zellmetabolischen und endokrinen Veränderungen cardial Dekomierter darstellt.

Wir untersuchten daher, ob die herabgesetzte arterielle Sauerstoffspannung chronisch-hypoxischer Herzinsuffizienzen als möglicher Teilfaktor für die vielfach vermutete erhöhte Freisetzung des ADH aus dem HHL anzusehen ist.

Eine gesteigerte ADH-Produktion bei Herzinsuffizienz erwog erstmals FREMONT-SMITH (58), was er aus der verzögerten Wasserdiurese dieser Patienten schloß.

Weitere Aussagen über eine erhöhte ADH-Freisetzung bei Herzinsuffizienten beruhen auf der Bestimmung antidiuretischer Substanzen im Harn. Schon hier muß aber darauf hingewiesen werden, daß hierbei neben ADH verschiedene andere, an den Testtieren diuresehemmende Substanzen miterfaßt werden, so daß es methodisch nicht gerechtfertigt ist, aus der Menge der antidiuretischen Substanzen im Urin auf die Höhe des ADH-Plasmaspiegels und der ADH-Produktion zu schließen, wie dies von verschiedenen Autoren geschah (MALAGUZZI-VALERI, BERCU u. M., NOBLE, SINCLAIR-SMITH u. M., ELLIS u. GROLLMANN, BASCHIERI u. M.). Die renale Eliminierung des Adiuretins ist nämlich aus methodischen Gründen hisher nicht exakt faßbar geworden.

Die erstmals von GILMAN und GOODMAN (1937) (63) verwandte Methode mit dem Prinzip der Harndialyse und Konzentrierung der Hormone sowie der Reinigung des Adiuretins von anderen antidiuretischen Begleitsubstanzen muß, auch in ihren zahlreichen späteren Modifizierungen, als unspezifisch angesehen werden. Auch die von NOBLE, RINDERKNECHT und WILLIAMS (92) angegebene kombinierte Adsorptions-Elutionsmethode zur Erfassung des Adiuretins im Urin konnte unspezifische Begleiteffekte osmotisch wirkender Substanzen nicht ausschließen. Das Nachweisverfahren von GROLLMANN und WOODS (68), das in einer kombinierten Adsorption von ADH an Aktivkohle mit nachträglicher Elution und Extraktion mittels Petroläther besteht, konnte die unspezifischen Begleitsubstanzen weitgehend reduzieren. Aber auch hier konnten die wesentlichen Voraussetzungen des exakten ADH-Nachweises im Harn nicht erfüllt werden; nämlich seine quantitative Anlagerung an und seine quantitative Eluierung aus dem verwandten Adsorbens.

Diese Gründe lassen alle bisher bekannten Nachweisverfahren der ADH-Bestimmung im Urin als unspezifisch erscheinen. Auch deshalb erschien es uns wichtig, etwaige hypoxiebedingte Änderungen der ADH-Plasmaspiegel, unabhängig von der Serumosmolarität mit einem spezifischen Nachweisverfahren zu prüfen.

Im Rahmen der mit chronischer Hypoxie einhergehenden Krankheitsbilder läßt sich nun eine modifizierende Wirkung der Hypoxie auf endokrine Regulationsmechanismen nicht analysieren, zumal sie meist von zusätzlichen zentralen und peripheren Wirkungen überlagert ist. Nur eine akute Änderung der arteriellen Sauerstoffspannung ließ also Aussagen über die Rolle der Hypoxie erwarten.

Wir legten daher unseren Versuchsreihen zwei entgegengesetzte, normierte Versuchsbedingungen zu Grunde, die beide akut die Sauerstoffspannung im Blut ändern; einmal sollte durch Inhalation eines sauerstoffarmen O_2/N_2 -Gemisches eine akute Verringerung der normalen Sauerstoffspannung gesunder Probanden erzeugt werden; zum anderen sollte durch eine akute Erhöhung der chronisch herabgesetzten arteriellen Sauerstoffspannung bei hypoxischer Herzinsuffizienz ein Einblick in das Verhalten der ADH-Plasmaspiegel im Zusammenhang mit Änderungen der arteriellen Sauerstoffspannung des Blutes gewonnen werden. Es war hierbei zu erwarten, daß der Sauerstoff nicht nur die hypoxisch gestörte intrarenale Hämodynamik normalisiert, sondern auch etwaige Änderungen der ADH-Produktion durch die Hypoxie korrigieren könnte. Ob überhaupt Ände-

rungen der Sauerstoffspannung geeignet sind, den ADH-Plasmaspiegel zu beeinflussen, kann also nur im akuten Versuch entschieden werden, wie ihn die beiden von uns gewählten Versuchsbedingungen darstellen.

II. ÜBERSICHT ÜBER BISHERIGE ARBEITEN ZUR FRAGE DER RENALEN UND ENDOKRINEN FUNKTIONSÄN- DERUNGEN UNTER HYPOXIE

Die zur Frage einer vom Normalen abweichenden hormonalen Regulation des Wasserhaushaltes bei akuter und chronischer Hypoxie - wie sie unter den Bedingungen der Herzinsuffizienz oft vorliegt - bisher erschienenen Arbeiten zeigen, z. T. methodisch bedingt, verschiedene Ergebnisse. Einige Autoren bringen die bei den hydropischen Krankheitsbildern auftretende Wasserretention mit einem gestörten endokrinen Wirkungsmechanismus in ursächlichen Zusammenhang.

Die im folgenden besprochenen Arbeiten lassen sich entweder unter den Aspekten der hämodynamischen oder der hormonalen Konsequenzen (5, 6, 12) einer renalen Hypoxie einordnen.

a) Hämodynamische Hypoxiefolgen an der Niere:

Daß die Herzinsuffizienz mit ihrer Wasser- und Na-Retention maßgeblich durch Änderungen der intrarenalen Hämodynamik, vor allem durch eine Verkleinerung des Glomerulusfiltrates charakterisiert und mitbedingt sei, wurde besonders durch die Arbeiten von MERILL (85), sowie STEAD und WARREN (108) herausgestellt und führte mit zur Aufstellung der "forward failure theory" der Herzinsuffizienz. Diese nimmt an, daß die Herabsetzung des Herzminutenvolumens eine verminderte Nierendurchblutung und infolgedessen auch ein erniedrigtes Glomerulusfiltrat bewirkt, das dann zu einer eingeschränkten Beladung der Tubuli mit Natrium und Wasser führen soll, so daß diese bei gleichbleibender tubulärer Rückresorption vermindert ausgeschieden, m. a. W. im Organismus retiniert werden. Auch neuere Arbeiten über den Einfluß einer Hypoxie auf einige Nierenpartialfunktionen von FÖLDI u. M. (50, 51) sehen in der Verkleinerung des Herzminutenvolumens bei der Herzinsuffizienz die primäre Störung. Ihre neuralpathologische Orientierung läßt sie dabei annehmen, daß die Folge dieser Verkleinerung zunächst eine Hypoxie des ZNS sei, die u. a. zu einem neurogenen Spasmus der afferenten Glomerulusarteriolen und so wiederum, glomerulär bedingt, zu einer Herabsetzung der Diurese und Natriurese führe, während die Abhängigkeit dieser Regulation von endokrinen Faktoren

geleugnet wird. Im einzelnen prüften FÖLDI u. M. (47) den Einfluß der akuten Hypoxie (10 % O_2) auf die renale Natrium-Ausscheidung, die, wie wir heute wissen, ausschlaggebend für die Ödemgenese der Herzinsuffizienz ist (SCHWIEGK) (106). Sie fanden, daß unter Hypoxie die Diurese und die renale Natrium-Ausscheidung auf 16 % des Ausgangswertes vermindert war. Ebenso stellten sie eine Abnahme des Glomerulusfiltrates und des renalen Plasma-Durchflusses fest. Auch bei isolierter arterieller Hypoxaemie des Gehirns (zwischen Kopf und Rumpf bestanden nur nervale Verbindungen) sank in 14 von 16 Versuchen die Natrium-Exkretion um 37 % ab.

In 2 weiteren Arbeiten untersuchten FÖLDI u. M. erneut den Einfluß der akuten Hypoxie auf die Nierenfunktion beim Gesunden (50) und beim Nierenkranken (51). In deren Ergebnissen sehen sie eine erneute Bestätigung ihrer 1955 aufgestellten neurogenspastischen Theorie und fassen die Wirkung der Hypoxie auf die Niere rein neuralreflektorisch auf.

Es wurden von ihnen zunächst gesunde Versuchspersonen durch orale Wasserbelastung hydratisiert. Nach 3 bis 10 min wurde ein 10 % O_2/N_2 -Gemisch durch eine Gasmaskе geatmet. Dabei wurden 3 hypoxische Perioden kontrolliert, dann nach Absetzen der Gasmaskе 3 weitere Nachperioden. Es ergab sich unter dieser Hypoxie eine Abnahme der Diurese auf 45 % des Ausgangswertes, während sie in den Nachperioden auf 115 % des Ausgangswertes anstieg. Ebenso folgte dem Rückgang der Natriurese unter Hypoxie auf 45 % wieder ein Anstieg. Das Glomerulusfiltrat sank auf 48 % des Ausgangswertes und stieg ebenfalls nach Absetzen der Hypoxie wieder an. Alle untersuchten Größen (Diurese, Natriurese, Glomerulusfiltrat) erwiesen sich also als reversibel herabgesetzt. Die im Ratten-test untersuchte antidiuretische Aktivität des Plasmas wurde unverändert gefunden.

Zum Vergleich wurde die Frage einer veränderten Ansprechbarkeit der kranken Niere auf Hypoxie untersucht; und zwar einmal nach Sauerstoffmangelatmung (50), zum anderen unter sog. "stagnierender Hypoxie" (51), die durch Abschnüren der unteren Extremitäten erzeugt wurde, und die gleichzeitig mit der Abnahme der zirkulierenden Plasmamenge eine cerebrale Hypoxie verursachen soll. Von Patienten mit akuter und chronischer Nephritis wurde nach zwei bis drei Kontroll-Perioden ein O_2/N_2 -Gemisch von 10 % O_2 eingeatmet. Unter den genannten Bedingungen konnten die Verfasser bei den Kranken nicht die charakteristischen hypoxischen Veränderungen der untersuchten Nierenfunktionsgrößen wie bei Gesunden feststellen: unter Hypoxie fielen bei den gesunden Probanden dagegen die

Diurese/min auf 50 % des Ausgangswertes ab, und in gleicher Weise auch die Natriurese auf 57 % und das Glomerulusfiltrat auf 52 %.

Zur Stütze ihrer neuralreflektorischen Theorie der "hypoxischen Hyponatriurese" untersuchten die Verfasser desselben Arbeitskreises (76) weiterhin den Einfluß eines Sympathiko-Adrenolytikums (Dibenamin) an 16 chloralose-narkotisierten sowie an adrenal-ektomierten Hunden, die mit Percorten und Cortison am Leben gehalten wurden. Da die hypoxische Hyponatriurie trotz Adrenalektomie in gleicher Weise wie bei den normalen Hunden einsetzte, andererseits bei den mit Dibenamin vorbehandelten Tieren die unter Hypoxie sonst auftretende Natrium-Retention signifikant niedriger war, nehmen FÖLDI u. M. (47) an, daß die Nebennierenrinde und ihre Steroide im Zusammenwirken der für die hypoxiebedingte Hyponatriurese verantwortlichen Faktoren ausscheidet. Für die Weiterleitung der Efferenzen zur Niere, wie sie nach Ansicht der Autoren ein hypoxischer Stimulus auslöst, wird in erster Linie das sympathische Nervensystem verantwortlich gemacht (76). Einen hormonalen Regulationsmechanismus der hypoxischen Hyponatriurese von seiten des HHL glauben die Verfasser schon durch ihre früheren Arbeiten (47-50) widerlegt zu haben, in denen sie auch nach Unterbindung der spinalen Venen eine unter Hypoxie auftretende verminderte Natrium-Exkretion erhielten. Die neuro-humorale Steuerung der normalen Nierentätigkeit soll also durch eine nur neurale Volumenregulation ergänzt werden (FÖLDI), die unter hypoxischen Bedingungen in erster Linie als wichtig angesehen wird.

Sowohl die nach intrakarotischer NaCl-Infusion vom ADH-Mechanismus unabhängig auftretenden Veränderungen der Nierenfunktion (53), als auch die nach Sauerstoff-Mangelatmung von anderen Autoren (60) gefundenen elektroencephalographischen Veränderungen werden als unterstützende Argumente für die These primär neuraler Regulation der Nierentätigkeit unter Hypoxie angeführt.

BINDA u. M. (16) erklären die Wirkung einer experimentellen Hypoxie auf die Nieren gesunder Versuchspersonen ebenfalls im Sinne einer vasospastischen Hypothese. Während sie keine Veränderungen des Glomerulusfiltrates fanden, stellten sie eine Abnahme der die Niere in der Zeiteinheit passierenden Plasmamenge unter Sauerstoffmangel (10 % O₂) fest, die sie auf einen unter Hypoxie erfolgenden Spasmus der efferenten Glomerulusarteriolen zurückführen.

Das Verhalten der Urinsekretion bei Anoxie prüften J. M. CORRAL und

A. SALCES (36) an 13 anästhesierten Hunden, die ein 10 % bzw. 5 % O_2/N_2 -Gemisch atmeten.

Während die Urinsekretion bei 10 % O_2 unverändert blieb, verursachte das 5 % O_2 -Gemisch eine Diuresesteigerung, die bei Verlängerung der Hypoxie aber in eine Oligurie und schließlich in eine Anurie überging. Unter der "anoxischen Diurese" stellten die Verfasser eine verminderte tubuläre Rückresorption von Wasser bei inkonstantem Glomerulusfiltrat fest, das jedoch in der Phase der "anoxischen Oligurie" (bei verlängerter Hypoxie) ebenfalls sank.

Weitere, die renale Zirkulation bestimmende Größen wurden unter Sauerstoffmangel u. a. von SELKURT (101) untersucht: Es wurden 4 Hunde mit i. v. Pentobarbital-Natrium anästhesiert. Nach Durchtrennung des Plexus renalis wurde die rechte Niere freigelegt und mit Blut aus dem rechten Ventrikel des Hundes durchströmt, das mit Hilfe einer durch die V. jugularis in den rechten Ventrikel eingeführten Kanüle gewonnen wurde. Die Verbindung zwischen A. renalis und Aorta wurde unterbrochen und ein externer Kreislauf zwischen der Kanüle und der rechten A. renalis hergestellt. Der Druck der in die Kanüle der V. jugularis infundierten Lösung wurde an der A. renalis mit einem Hg-Manometer gemessen. Abwechselnd wurden nun mit Hilfe einer Druckpumpe je zweimal arterielle und venöse Blutperfusionen der rechten Niere vorgenommen. Als Kontrolle diente eine partielle Abklemmung des arteriellen Einstroms einer in die Niere eingeführten Carotidenkanüle. Während die Nierendurchblutung (PAH-Clearance) und das Glomerulusfiltrat (exogene Kreatinin-Clearance), sowie die Natrium- und Kalium-Ausscheidung mit arterieller Durchblutung der Niere keine Veränderungen zeigten, kam es bei venöser Durchströmung der Niere mit hypoxischem Blut zu einem Anstieg der PAH-Clearance, zu erhöhter Na-, K- und Wasserexkretion. Diese Veränderungen traten nicht bei alternierender Durchströmung der Niere mit abwechselnd arteriellem und hypoxischem Blute auf. Die Messung des renalen Gefäßwiderstandes unter Hypoxie aus dem Perfusionsdruck und der effektiven Plasmadurchströmung der Niere (PAH-Clearance) ergab einen signifikanten Abfall desselben auf 70-83 % des Ausgangswertes. Aus dem Anstieg der PAH-Clearance und dem Abfall der Kreatinin-Clearance resultierte eine verminderte Filtrationsfraktion. Sie wird auf eine hypoxiebedingte Dilatation der efferenten Arteriolen bezogen. Während die Natrium-Exkretion in allen Hypoxiephasen anstieg, verhielt sich das Glomerulusfiltrat wechselnd. Dies weist nach Ansicht der Verfasser daraufhin, daß Einflüsse aus veränderlicher glomerulärer Tubulusbeladung (load) von direkten, nicht glomerulären

Einflüssen auf den tubulären Apparat zu trennen seien.

Das Urinvolumen stieg mit wenigen Ausnahmen unter Hypoxie bis zu einem Grad an, der die vermehrte Natrium-Exkretion oft überstieg, so daß für diesen hypoxischen Wasserverlust neben der Natriurese auch noch andere, bisher nicht näher zu definierende Faktoren verantwortlich erschienen.

Wenngleich die Ergebnisse an der isolierten, hypoxischen Niere unter Ausschluß physiologischer, hormonaler Faktoren gewonnen wurden, so weisen sie nach Ansicht der Verfasser doch in ähnliche Richtung, wie die von anderen Autoren erhobenen Befunde, die auf Grund systematischer Hypoxie des Gesamtorganismus durch Atmung eines O_2/N_2 -Gemisches erzielt wurden. Parallel zu den dargelegten hypoxischen renalen Funktionsänderungen, die SELKURT u. M. fanden, berichteten u. a. auch BERGER u. M. (15), SILVETTE (103), VAN MIDDLESWORTH u. M. (87) sowie MCDONALD u. M. (42) über ähnliche Wirkungen der akuten experimentellen Hypoxie: nämlich über signifikante Steigerungen der Diurese und Natriurese (BERGER), sowie der PAH-Clearance und Inulin-Clearance. Auch BURRIL u. M. (32) und BULL (31) teilen ähnliche Ergebnisse über hypoxische Diureseänderungen mit.

b) Humorale Hypoxie-Folgen und Nierenfunktion

Während die humorale Regulation der Nierenfunktion unter normalen Bedingungen weitgehend erforscht ist, liegen über die humoralen Hypoxie-Folgen im Zusammenhang mit der Nierenfunktion bisher nur wenige orientierende Untersuchungen vor.

HOUCK (73) berichtete 1948, daß er eine renale Hyperaemie nach i. v. - Infusion von Adenin-Derivaten (ATP, Adenosin, Adenylsäure) erzielen konnte, welche dilatatorisch auf die Glomerulusarteriolen wirkten. Auch die Hypoxie erzeugt an der Niere eine reaktive Hyperaemie und entfaltet damit hier die gleichen Wirkungen wie an den Coronar- und Cerebralarterien. GÖMÖRI (66) dagegen fand, daß die Niere auf hypoxische Stimuli mit Vasokonstriktion antwortet.

Über eine Reduktion des renalen Ausflußvolumens durch ATP wird von PICKFORD (95) berichtet. Dieses soll ebenso wie Histamin von verletztem, (hypoxisch?) geschädigtem Gewebe freigesetzt werden, wobei der anti-

diuretische Begleiteffekt in erster Linie auf eine allgemeine Vasodilatation (durch ATP?) und Blutdrucksenkung zurückgeführt wird. Ein solches vermindertes renales Ausflußvolumen ist aber erst für schwerere Grade der Hypoxie bzw. für die komplette Anoxie anzunehmen (SELKURT). Dabei wird folgende Hypothese von SELKURT diskutiert: eine Hypoxie soll zu einer Anhäufung von vasodilatatorischen "hypoxischen Metaboliten" führen, deren Produktion in die Tubuleszellen verlegt wird. Auch bei diesen soll es sich unter Umständen um Adenin-Derivate handeln.

Im übrigen hängen die humoralen ebenso wie die hämodynamischen Hypoxie-Folgen an der Niere vom Grad der Hypoxie ab, so daß SELKURT mit Recht von einem "dual type of response of the kidney to the degree of hypoxia" spricht.

MOKOTOFF (89) vermutet ebenfalls eine gesteigerte Produktion von vasoaktiven Substanzen in der Niere bei renaler Hypoxie. Eine solche "profound metabolic disturbance" der hypoxaemisch geschädigten Niere kann auch als Ursache für die Freisetzung humoraler, antidiuretisch wirksamer Substanzen mit vasopressorischen Eigenschaften in Frage kommen. Auch erwägen MOKOTOFF u. M. sogar eine direkte Stimulierung des HHL durch diese "vasoaktiven, nephrogenen Substanzen", welche die Hypophyse zu erhöhter Hormon-Abgabe veranlassen können.

Die vasopressorischen Substanzen (VEM) sollen nach ZWEIFACH und SHORR (120) vor allem in der reversiblen Phase der Anoxie produziert werden. In der irreversiblen Phase der Anoxie käme es dagegen zur gesteigerten Abgabe "hepatogen-vasodepressorischer Substanzen" (VDM), die in gleicher Weise als Ursache der Diuresehemmung bei Leberkranken mit Ascites angesprochen wurden (BAEZ, SHORR und MAZUR). Der MOKOTOFFschen Hypothese folgend vermuten nun BASCHIERI u. M. (11), daß eine Umkehrbedingung der renalen Hypoxie, nämlich ausreichende Sauerstoffzufuhr der Niere, eine verminderte intrarenale Freisetzung der genannten hypoxischen Metabolite zur Folge haben müßte, womit der Stimulus für eine ADH-Abgabe fortfällt, so daß dann eine tubuläre Wasserabgabe resultiert.

Eine direkt hypoxische Tubulusschädigung mit Konsequenzen auf die hormonale Regulation postuliert auch FREY (59) aus seinen Beobachtungen über die Tubulusfunktionen. Danach sollen sich Eingriffe am ATP-Zyklus - wie sie durch Hemmung der Sauerstoffatmung gegeben sind - in einer Reduktion aller aktiven Tubuluszelleistungen und damit in einer relativen oder absoluten Insuffizienz der tubulären Energiebildung manifestieren (FREY). Sie bedingt Störungen des äquimolaren Ionenaustausches (Na, K) und anderer

Transfervorgänge, die schließlich durch die Natriurese und den konsekutiven Wasserverlust über Osmo- und Volumenregulation auch zu veränderter ADH-Freisetzung führen können.

Zusammenfassend müssen wir also feststellen, daß über die humorale Regulation, die die Niere unter Hypoxie erfährt, nichts Näheres bekannt ist, und die wenigen hierzu vorliegenden Berichte gründen sich eigentlich nur auf Hypothesen. Dies gilt sowohl hinsichtlich der Frage einer direkten hypoxischen Funktionsstörung der Niere wie auch für die von einzelnen Autoren geäußerte Vermutung einer indirekten Beeinflussbarkeit der ADH-Freisetzung durch Hypoxie bei Wahrung der Korrelation zur jeweiligen Serumosmolarität. Im folgenden sollen die Arbeiten dieser Autoren näher besprochen werden.

Nach den Untersuchungen von AXELROD u. M. darf man der Hypoxie nicht eine direkte Einwirkung auf den renal-tubulären Apparat im Sinne einer Hemmung der Wasserrückresorption beimessen. Die humoralen Hypoxie-Folgen an der Niere bezieht er auf eine durch den hypoxischen Stimulus bedingte veränderte ADH-Freisetzung.

AXELROD und PITTS (6) untersuchten die veränderte Arbeitsweise der Niere an Hunden und gesunden Versuchspersonen. Letztere atmeten ein N_2/O_2 -Gemisch von 9,4 %, die Hunde ein solches von 6,3 %. Bei dem Grad der angewandten Hypoxie konnten die Verfasser keine signifikanten Veränderungen der untersuchten Größen (GFR, Tm_G , Tm_{PAH}) feststellen. Die Diurese verhielt sich wechselnd; z. T. stieg sie an, z. T. fiel sie ab. Lediglich die Na- und Cl-Ausscheidung stiegen unter 6,3 % O_2 bei 3 von 4 Hunden an. Bemerkenswert war ein Abfall der Eosinophilen. Hieraus folgern die Verfasser, daß unter mäßiger Hypoxie die gemessenen tubulären Funktionsgrößen nicht beeinträchtigt werden. Die temporär auftretende Diurese sei auf die Hemmung der Adiuretinproduktion zurückzuführen. Das pH des Urins entsprach einer Hyperventilation und dadurch bedingten respiratorischen Alkalose. Den Abfall der Eosinophilen erklären die Verfasser als Ausdruck einer durch den anoxischen Stimulus ausgelösten "Notfalls- bzw. Stress-Reaktion" der Nebenniere. Bezüglich der Urinsekretion beobachtete AXELROD, ebenso wie CORRAL u. M. (s. S. 11 f), daß mäßige Hypoxie zu einer Steigerung des Urinflusses, schwere dagegen zu einer Oligurie führe, wobei hier hämodynamische und zentralnervöse Störungen zusammenwirken (vgl. auch CORRAL, S. 11 f). Da sich nun durch exogene Pitressingaben die hypoxische Diurese verhindern ließ, hält es AXELROD für wahrscheinlich, daß unter akuter Hypoxie eine Hemmung der ADH-Freisetzung aus

dem HHL erfolgen müsse. Der Anstieg der Diuresewerte läßt dabei sogar an eine absolute hypoxiebedingte Abnahme der ADH-Abgabe aus dem HHL denken (vgl. auch SELKURT). Die Annahme hypoxischer Tubulus-schädigungen als Ursache der verminderten Natrium- und Wasserrückresorption lehnt er also ab. Auch die bei chronischer Hypoxie veränderte Arbeitsweise der Tubuli soll eher indirekt über Änderungen in der Plasmazusammensetzung oder über ein vermindertes Glomerulusfiltrat zustandekommen. Wasser- und Salz-Retention bei chronischer Hypoxie sind wahrscheinlich hormonal bedingt durch die gesteigerte Produktion von Nebennierenrinden-hormonen unter Hypoxie (79, 114).

Auch CALDWELL (33) konnte unter der Inhalation eines O_2 -armen Gemisches (9,3 - 13 %) bei den von ihm an 2 gesunden Versuchspersonen durchgeführten 10 Experimenten keine Veränderung des renalen Blutdurchflusses (PAH-Clearance) und des Glomerulusfiltrates unter dem Grad der angewandten Hypoxie feststellen.

In einer 1954 von ARNOULD u. M. erschienenen Arbeit (5) wird ebenfalls der Frage nachgegangen, ob durch Hypoxie eine Änderung der endokrinen Regulation des Wasserhaushaltes erfolge. Na-Ausscheidung und Urinmengen stiegen bei den Versuchstieren (Hunden) unter Hypoxie an, bei den gesunden Probanden jedoch kam es unter O_2 -Mangelatmung (10 % O_2) lediglich zu einem erhöhten Harnfluß ohne erhöhte Na-Exkretion. Zum gleichen Ergebnis wie beim Menschen kamen die Verfasser, wenn sie die Untersuchungen am einseitig denervierten Hunde vornahmen.

Die Steigerung des Urinflusses wird deshalb in Übereinstimmung mit der von AXELROD vertretenen Ansicht auf eine hypoxiebedingte Hemmung der ADH-Sekretion zurückgeführt.

Auf die Notwendigkeit der wichtigen Unterscheidung einer peripheren und zentralen Auswirkung der Hypoxie wies schon GÖPFERT hin (67). Bei normaler cerebraler Durchblutung soll die periphere Wirkung von Sauerstoffmangel lediglich zu einer Vasodilatation führen, während cerebrale Hypoxaemie durch zentrale Reizwirkung auch noch andere hämodynamische Konsequenzen zur Folge hat. Bei schweren generalisierten Hypoxien des gesamten Versuchstieres kommt es daher zur Überlagerung zentraler und peripherer Komponenten und damit zu wechselvollen Mischbildern. Weiterhin zeigten die Ergebnisse von STICKNEY u. M. (111), ebenso wie diejenigen von CORRAL und SALCES, daß die Urinvolumina von anästhetisierten Hunden mit dem Grad der angewandten Hypoxie variierten. Bei einem O_2 - N_2 -Gemisch von 9 bis 14 % O_2 fanden sie eine Polyurie, unter

5 bis 7 %igen Luftgemischen dagegen eine Oligurie.

So ist es schwierig, die abweichenden Ergebnisse der einzelnen Autoren miteinander zu vergleichen; denn ihre Widersprüche erklären sich zu einem großen Teil aus Unterschieden der Versuchsanordnung, vor allem von Dauer und Intensität der experimentellen Hypoxie.

Die Bedeutung der chronischen Hypoxie im Zusammenhang mit einer möglicherweise hypoxiebedingten Dysregulation des Wasserhaushaltes wurde von BARBOUR u. M. (10) zum Ausgangspunkt ihrer Untersuchungen genommen.

In Selbstversuchen atmeten die Verfasser ein 7 %-CO₂-Luftgemisch ein, um die respiratorische Azidose der chronischen hypoxischen Herzinsuffizienz nachzuahmen. Sie untersuchten deren Auswirkung auf das Verhalten der Kreatinin-, PAH- und Inulin-Clearance, sowie auf die Ausscheidung von Harnstoff, Na, K, Cl und auf die Plasmaosmolarität. Die Inhalationsdauer lag zwischen 10 und 210 min, im Durchschnitt bei 30 bis 60 min. Die nur im Liegen, nicht aber im Stehen einsetzende CO₂-Diurese nahm auf das Dreifache des Ausgangswertes zu. Na, K, Cl-Ausscheidung, Glomerulusfiltrat und renaler Blutdurchfluß blieben dabei unverändert. Die Diurese hatte bei unveränderter Serumosmolarität im Gegensatz zu einer reinen Wasserdürese keine Blutverdünnung zur Folge. Hervorzuheben ist, daß die Diuresesteigerung erst 15 bis 27 min nach Absetzen der CO₂-Atmung begann.

Aus der Möglichkeit die CO₂-Diurese durch exogen applizierte Pitressin-gaben zu verhindern, leiten die Verfasser ab, daß unter CO₂-Wirkung eine Hemmung der ADH-Sekretion im Hypophysenzwischenhirn-System stattfindet, daß also die CO₂-Diurese als Beispiel für eine nicht osmotisch stimulierte hormonale Regulation aufzufassen sei.

Im Anschluß an die von früheren Autoren mitgeteilten Befunde (2, 14, 17, 58), wonach bei cardial Dekompensierten vermehrt antidiuretische Substanzen im Urin ausgeschieden würden, prüften BASCHIERI u. M. (11), ob umgekehrt die bei Patienten mit hydropischen Krankheitsbildern nach Sauerstofftherapie einsetzende Diuresevermehrung mit einer Veränderung der antidiuretischen Aktivität im Urin zusammenhänge.

Es wurde O₂ durch eine Nasenonde rhythmisch mit 150 cc/min eingeatmet, wobei sich an die Sauerstoffatmung von jeweils 30 min eine gleichlange Ruhepause anschloß.

Es wird gezeigt, daß die Durchschnittsquantität des Urins bei den Patienten

mit cardialer Dekompensation um 700 cc/24 Std. schwankt und die anti-diuretischen Substanzen nach der Methode von GILMAN und GOODMAN deutlich gegenüber Gesunden erhöht waren. Bei den gesunden Versuchspersonen wurde die Diurese durch die O_2 -Atmung nicht modifiziert. Nach O_2 -Atmung stiegen nun die Urinmengen bei den dekompensierten Herzpatienten von durchschnittlich 700 cc auf über 3100 cc, z. T. sogar auf 4000 cc/24 Std. an. Die Werte für die antidiuretische Aktivität des Urins fielen gegenüber den Ausgangswerten auf die Norm, z. T. auch darunter ab.

Zur Klärung dieses Abfalls der antidiuretischen Aktivität nach O_2 -Therapie wurde vergleichsweise der Einfluß eines unter O_2 -Atmung gleichzeitig zugeführten exogenen Adiuretins (5 E Tonephin i. m.) auf die Diurese und die antidiuretische Aktivität im Harn untersucht.

Die Tonephinwirkung bei cardial Dekompensierten ergab dabei eine zusätzliche Diuresehemmung. Diese verstärkte Diuresehemmung nach exogen zugeführtem ADH wird für einen additiven Effekt des exogenen und endogenen ADH gehalten, welches bei Herzinsuffizienz als erhöht vermutet wurde.

BASCHIERI u. M. kommen also auf Grund ihrer Beobachtungen in Übereinstimmung mit BERCU u. M. zu dem Schluß, daß bei cardial Dekompensierten im Urin erhöht antidiuretische Substanzen ausgeschieden werden. Ein Nachweis von ADH im Blut der Patienten konnte nicht erbracht werden.

Der diuretische Effekt der Sauerstoff-Atmung bei Herzinsuffizienz ließ sich nach Ansicht der Autoren also durch den Nachweis einer verminderten Ausscheidung von antidiuretischen Substanzen im Urin erklären.

An anderer Stelle wurde aber bereits näher ausgeführt, daß ADS-Nachweise aus dem Harn, gleich mit welcher biologischen Nachweismethodik ausgeführt, nicht geeignet sind, irgendeinen Aufschluß über die ADH-Abgabe aus dem HHL an das Blut bzw. über Störungen dieses Regulationssystems zu erbringen. Alle hierzu beigebrachten Befunde, wie die eben genannten von BASCHIERI u. a., können daher die Frage nach der evtl. Mitwirkung des ADH an hypoxischen Nierenfunktionsänderungen nicht beantworten!

Die Ergebnisse der verschiedenen genannten Untersuchungen lassen sich somit dahin zusammenfassen:

1.) Bei cardial dekompensierten Patienten wird von vermehrten antidiure-

tischen Substanzen (ADS) im Urin berichtet, ohne daß Veränderungen der ADH-Plasma-Spiegel nachgewiesen wurden.

Diese antidiuretischen Substanzen im Urin sind nicht als spezifisch zu werten, ihr Zusammenhang mit dem ADH ist fraglich.

- 2.) Unter chronischer Hypoxie vermehrt freigesetzte "hypoxische Metabolite" verändern möglicherweise die renale Zirkulation und damit auch die renalen Partial-Funktionen wie Natrium- und Wasser-Reabsorption.
- 3.) Bei akuter Hypoxie erfahren die renalen Funktionsgrößen keine statistisch signifikanten Veränderungen.
- 4.) Jedoch zeigen einzelne Befunde, besonders auch die Durchströmungsversuche mit hypoxischem Blute an der isolierten Niere hypoxiebedingte vermehrte Urinsekretion ("hypoxische Diurese").
- 5.) Andere Autoren wieder berichten sogar von einer verminderten hypoxischen Urinsekretion bzw. Na-Exkretion und vermuten eine direkt neurale Regulation.

Aus der uns vorliegenden Literatur ersehen wir also nirgends einen gesicherten Nachweis einer veränderten ADH-Aktivität des Plasmas unter Hypoxie. Ein solcher konnte auch wegen der geringen Spezifität aller gängigen Testverfahren für ADH bisher nicht erbracht werden.

Wir verwandten daher zur Untersuchung der noch unbekannten Beziehung von arterieller O_2 -Spannung und antidiuretischer Aktivität des Plasmas den neuen, für ADH hochspezifischen Krötentest nach BUCHBORN (24).

III. METHODIK

A) ÜBERSICHT ÜBER BISHERIGE METHODEN ZUR ERFASSUNG DER ANTIDIURETISCHEN AKTIVITÄT DES PLASMAS

Die im Blut und Harn vorkommenden körpereigenen ADH-Mengen sind zu gering, um biochemisch nachgewiesen zu werden. (Die Konzentration im menschlichen Blut bei physiologischer Antidiurese liegt bei etwa 0,2 mE oder 0,0003 γ ADH/100 ccm Blut.)

Die für einen quantitativen Nachweis des ADH bisher zur Verfügung stehenden biologischen Methoden wurden an verschiedenen Testtieren entwickelt, wobei man sich der subkutanen, der intraperitonealen und der intravenösen Applikation des Testmaterials bediente.

Die Methoden benutzen alle die Übertragung von Gewebsextrakten oder Körperflüssigkeiten des Menschen oder des Versuchstieres auf andere, im Zustand der Wasserdiurese befindliche Tiere.

Das älteste der heute noch gebräuchlichen Verfahren, der BURN-Test, besteht darin, daß man die Zeit registriert, nach welcher Ratten eine oral applizierte Wassermenge bei subkutaner oder intraperitonealer Injektion einer ADH-haltigen Testsubstanz ausscheiden. Modifikationen hierzu wurden an Hunden, Mäusen und Kaninchen entwickelt:

1. Der erstmals von BURN an der prähydrierten, nicht anästhesierten Ratte durchgeführte ADH-Test wurde weiterhin von GILMAN und GOODMAN 1937 (subkutane Applikation), von ROBINSON und FARR 1940 (wobei nach oraler Hydrierung von 7,5 % Wasser ADH i. p. zugeführt wurde), von HAM und LANDIS 1942 unter ähnlichen Versuchsbedingungen, d. h. ohne Narkose, aber bei verschiedenem Applikationsmodus verwandt.
2. Den normalen Hund benutzten ebenfalls verschiedene Autoren als Testtier: KRESTANEK, MOLITOR und PICK (78) (subkutane Applikation), THEOBALD (113) (i. v. Applikation, 500 ml Hydrierung). Auch am Hund mit Diabetes insipidus (ohne Narkose und mit Hydrierung) wurde von einigen Autoren die antidiuretische Aktivität in Form einer spezifischen Diuresehemmung der Testtiere registriert. (AMES, MOORE und VAN DYKE (1)).

3. An der Maus wurde die antidiuretische Aktivität von GIBBS 1930 (62) (i. p. Applikation), ferner von GLAUBACH und MOLITOR (65) (s. c. Zufuhr), von NELSON und WOODS (90) (i. p. Applikation), sowie später von HELLER und BLACKMORE (72) bei oraler Hydrierung und i. v. Applikation untersucht.
4. Schließlich wurde die Wirkung des ADH von einigen Autoren (z. B. WALKER (119)) auch am Kaninchen in Paraldehyd-Narkose bei oraler Hydrierung und verschiedener Applikationsweise (i. v., i. m., i. p.) geprüft.

Alle diese biologischen Nachweisverfahren für Adiuretin weisen Fehlergrenzen zwischen 10-20 % auf und lassen aus verschiedenen Gründen keine bindenden Aussagen über die ADH-Aktivität des Plasmas zu: zu den Mängeln, die den Wert der Rattenteste einschränken, gehört in erster Linie eine ungenügende Spezifität der Diuresehemmung an der Ratte, da diese auch auf andere, antidiuretisch wirksame Substanzen im Plasma und Urin mit einer Antidiurese anspricht. Als solche kommen etwa 5-Oxytryptamin (CROXATTO (37)), Ferritin und Aldosteron in Frage, welche nachweislich an der Ratte eine Diuresehemmung erzeugen. Auch wird die Rattendiurese wie LUETSCHER (81) zeigte, durch gewisse verunreinigende Substanzen im Testmaterial vermindert. Die Tatsache der hohen emotionalen Reizbarkeit und der damit verbundenen labilen renalen Zirkulation ist ein weiterer Faktor, der bei der Beurteilung der durch die Rattenteste ermittelten ADH-Aktivität kritisch in Rechnung zu ziehen ist. So können z. B. schmerzhafte Stimuli, wie sie etwa durch injektionsbedingte Irritationen erzeugt werden, ebenfalls einen antidiuretischen Effekt an der Ratte bewirken. Darüber hinaus haben GINSBURG und HELLER (64) nachgewiesen, daß mechanische Irritationen nicht nur durch den Reiz des Injektionsstiches, sondern auch über lokale Reizwirkung applizierter Fremdsubstanzen selbst ohne Anwesenheit von ADH im Testmaterial eine Diuresehemmung erzeugen können. Verschiedene Autoren suchten diese Mängel daher mittels Narkose der Testtiere auszuschalten, womit aber ebenfalls keine zuverlässigen Ergebnisse erzielt wurden (RALLI (96)).

Die Nachweisverfahren an der Maus müssen wegen der geringen, maximal zuführbaren Menge von 0,05 ccm/10 g Testserum ebenfalls als unzulänglich angesehen werden (24), da die beiden wesentlichen Voraussetzungen eines biologischen ADH-Nachweises, nämlich ausschließliche Spezifität gegenüber ADH und der notwendige Empfindlichkeitsgrad nicht erfüllt werden.

Bei dem verschiedentlich als Testtier verwandten Kaninchen läßt in

gleicher Weise eine starke emotionelle Irritierbarkeit die gefundene Diuresehemmung als unspezifisch für ADH erscheinen, zumal bei diesem eine Sympathikus-Reizung durch Stimuli verschiedenster Art (Injektion, Lärm) über glomeruläre Ischämie zur Verminderung des Glomerulusfiltrates führt (24), so daß beim Zustandekommen der Diurese verschiedene Wirkungen interferieren.

Der ADH-Nachweis am normalen Hund, von dem VAN DYKE (44) sagt "The assay of antidiuretic hormone by intravenous injection in the trained, unanesthetized dog is highly specific and in our opinion, excellently sensitive and reasonably accurate"; kommt schließlich, ebenso wie der am hydrierten Hund mit experimentell gesetztem Diabetes insipidus für klinische Fragestellungen infolge der begrenzten Haltung der Tiere nicht in Frage. Denn auch die Schwierigkeit der Standardisierung des experimentellen Diabetes insipidus sowie andere postoperative (Erblindung) und endokrinologische Ausfallserscheinungen im Zusammenhang mit dem durch die Versuchsdurchführung bedingten "emotional stress" schränken den Wert dieser Methoden ein.

Die gemeinsamen Nachteile aller genannten ADH-Nachweisverfahren bestehen aber letztlich darin, daß einmal die Testergebnisse vielfach mit der verwandten Tierspezies variieren (30); zum anderen, und diese Kritik gilt vor allem für die Rattenteste, können die Testergebnisse durch verschiedene Applikationsweise verändert werden, wohingegen für einen spezifischen ADH-Effekt ja dessen Unabhängigkeit von der Applikationsweise zu fordern ist.

Als Ursache für eine zusätzliche Diuresehemmung bei i. p. Injektion wies NOBLE (91) toxische Substanzen nach, die zu sehr hohen Titerwerten führen können. CROXATTO (37) u. M. diskutieren eine fermentative Freisetzung antidiuretisch wirksamer Substanzen aus dem Serum bei i. p. -Gabe. Auch bei subkutaner Applikation des Testmaterials kann durch verunreinigende Begleitsubstanzen eine verzögerte Resorption des Testmaterials einen erhöhten ADH-Titer vortäuschen (30). Jeweils gleichmäßige Anwendung des ADH (i. v.) hat dagegen den Vorteil der besseren Stabilität des Adiuretins (FRAZER)!

Zusammenfassend kommen also die bisher genannten ADH-Nachweisverfahren aus den oben angeführten Gründen für eine quantitative ADH-Bestimmung nicht in Frage, da bei der für eine klinische Fragestellung zu postulierenden Empfindlichkeitsgrenze (unter $100 \mu \text{ E/ml}$) die antidiuretischen Nebenerscheinungen unspezifischer Begleitsubstanzen an den Testtieren nicht aus-

zuschalten sind.

Von den zahlreichen modifizierten BURN-Tests (JEFFERS u. M. 1942, BIRNIE, JENKINS, EVERSOLE und GAUNT 1949, STEIN u. M.) erscheint in diesem Zusammenhang der nach JEFFERS modifizierte Rattentest erwähnenswert, dessen Vorteil gegenüber den früheren Rattentesten darin liegt, daß eine emotionelle Beeinflussung der endogenen ADH-Ausschüttung durch Äthylalkohol-Narkose vermieden wird. Die fraktionierte Hydrierung der Testtiere erfolgt durch eine Magensonde. Eine durch suprapubischen Schnitt intravesikal eingeführte Glaskanüle läßt den Urin in ein Meßgerät fließen. Die Injektion des Testmaterials erfolgt i. v.

Die Vorzüge der Methodik von JEFFERS u. M. wurden weiter modifiziert von DICKER und BOURA, PAULISCH, CHARVAT und HOLECEK, HEINTZ u. a. (21, 34, 70, 94).

Im Anschluß an die Mitteilung der Ergebnisse mit dem Krötentest wurden auch die ersten Resultate mit diesen Modifikationen publiziert; Bei den Untersuchungen von HEINTZ lagen die Werte der antidiuretischen Aktivität des Plasmas von Normalpersonen bei 5 - 50 μ E/ml, was den Ergebnissen des von uns verwandten Krötentestes gleichkommt.

Auch der von CHARVAT und HOLECEK (34) modifizierte Rattentest kommt in seiner Empfindlichkeit dem ADH-Nachweisverfahren des Krötentestes nahe; die Angaben der Autoren von 11 - 28 μ E ADH/ml Serum beim Gesunden wurden allerdings nicht in Relation zur Serumosmolarität bestimmt. Weitere Werte in der gleichen Größenordnung bei Schwangeren veröffentlicht FRANK u. M. (56) und an Gesunden BISSET und LEE (18).

Da die bisher bekannten und beschriebenen Methoden des quantitativen ADH-Nachweises auf Grund der angeführten Nachteile nicht geeignet sind, die im Plasma auftretenden ADH-Schwankungen genau zu erfassen, hat BUCH-BORN einen neuen ADH-Test an der Kröte entwickelt (24), dessen Empfindlichkeit es gestattet, bereits 10millionstel Einheiten Adiuretin/ml Plasma nachzuweisen. Der Test beruht auf der sogenannten BRUNNschen Reaktion der Amphibien. Sie besteht in einer Gewichtszunahme der im Wasser befindlichen Tiere nach Injektion eines HHL-Säugetierextraktes. Dieser Extrakt fördert an der Kröte die cutane Wasseraufnahme und hemmt die renale Wasserausscheidung. Appliziert man einen ADH unterhalb der cutanen Empfindlichkeitsgrenze (26), so kann man einen ausschließlich renalen Effekt des exogen zugeführten ADH beobachten. Unterhalb dieser cutanen Empfindlichkeitsschwelle erfolgt die cutane Wasseraufnahme offen-

bar nur passiv entsprechend dem osmotischen Konzentrationsgradienten zwischen Außenmedium und dem Organismus (26).

Bei der Kröte entspricht das amphibische Wasserhaushaltshormon ("amphibian water balance principle") als phylogenetisches Äquivalent dem antidiuretischen Hormon der höheren Vertebraten (24). Während beim Frosch die BRUNNsche Reaktion durch die Oxytocin-Fraktion des HHL ausgelöst wird, besteht also bei Kröten in dem in Frage kommenden Dosisbereich eine ausschließliche Ansprechbarkeit für ADH, wie BUCHBORN (24) zeigen konnte. Die spezielle Empfindlichkeit der Kröten für ADH stellte zum ersten Mal NOVELLI (1933) fest (93). BUCHBORN konnte nun 1955 (24) nachweisen, daß bei dem von ihm entwickelten Test an der Erdkröte (*Bufo vulgaris*) eine gesetzmäßige Beziehung zwischen dem Logarithmus der Dosis des exogen zugeführten ADH und der einsetzenden Diuresehemmung besteht. Die Methode ist somit für den quantitativen biologischen Nachweis des ADH spezifisch und erfaßt mit ihrer Empfindlichkeit physiologische wie pathologisch veränderte ADH-Spiegel im menschlichen Plasma. Andere als antidiuretisch wirksam geltende Substanzen (wie z. B. Serotonin und Ferritin) werden bei diesem Test nicht miterfaßt.

U: METHODIK DES ANGEWANDTEN KRÖTENTESTES NACH BUCHBORN

16 Stunden vor Versuchsbeginn werden je 18 männliche Kröten mit einem Durchschnittsgewicht von 25 bis 45 g, die etwa 24 Stunden vor Versuchsbeginn zur Vermeidung störenden Kloakeninhaltes nüchtern gehalten werden, in chlorfreies Leitungswasser gebracht, das zwischen 17 und 23 Grad C temperiert ist. Auf diese Weise wird eine gleichmäßige Hydratisierung der Testtiere erzielt, da Kröten im hypotonischen wäßrigen Milieu transcutan reichlich Wasser aufnehmen, bis sie im Wassergleichgewicht sind. Eine orale Wasseraufnahme gibt es bei Amphibien unter diesen Bedingungen nicht. Häutende Tiere scheiden dabei infolge abnormer Wasseraufnahme aus. Vor Versuchsbeginn werden die Blasen der Tiere durch leichten Druck in die Flanken entleert und die Kröten in Einzelgefäße gesetzt, deren Wasserspiegel sie nur mit dem Kopf überragen dürfen. Wichtig ist dabei, daß die Tiere auf

gleichmäßigem Farbuntergrund, von direktem Lichteinfall geschützt, gehalten werden. Dadurch soll eine mögliche Auslösung der sog. Melanophoren-Reaktion vermieden werden, die am Frosch zu einer Beeinflussung des Wasserstoffwechsels führen kann (BOYD und BROWN (22)).

In der Vorperiode, die drei Stunden dauert, wird nun geprüft, ob die Tiere das erforderliche Wassergleichgewicht erreicht haben, was sich durch konstante Leergewichte objektivieren läßt. Dabei wird jede Stunde durch Wägung auf 50 mg genau - wobei die Tiere jeweils vorher mit Filtrierpapier abgetrocknet werden - das Körpergewicht der Kröten vor und nach der Diurese bestimmt. Aus den Gewichtswerten vor und nach der Diurese wird die Diurese/Stunde ermittelt. Diese Methodik wird durch die Tatsache begünstigt, daß Kröten nur in größeren Zeitabständen urinieren (24). Im Anschluß an die Vorperiode werden die Tiere mit dem Plasma der Probanden getestet, und zwar wird das aus der *V. cubitalis* entnommene Blut heparinisiert und sofort nach der Zentrifugierung bis zur unmittelbar anschließenden weiteren Verarbeitung in Eis gekühlt aufbewahrt, um fermentative Inaktivierungen des ADH durch Serum-Polypeptidasen zu verhindern (30).

Die Injektion an der Kröte erfolgt durch den *M. sartorius* hindurch in den dorsalen Lymphsack, wobei die nach dem Injektionsstich folgende muskuläre Kontraktion ein Rückfließen der Testflüssigkeit normalerweise verhindert. Tiere mit derartigem Verlust werden nötigenfalls eliminiert, um methodische Fehlerquellen auszuschalten.

Da nach den Beobachtungen von BUCHBORN (24) die ADH-Standardwirkungskurve zwar eine gleichbleibende Neigung, aber eine von Tag zu Tag veränderliche Lage aufweist, muß zur Testung der ADH-Aktivität des Plasmas auch jeweils die für den betreffenden Tag und Versuch geltende aktuelle Lage der Wirkungsgrade des ADH vergleichsweise ermittelt werden.

Von den für den Test verwandten 3 Tiergruppen zu je 6 Tieren werden daher 6 Tiere mit dem Standard-ADH-Präparat *Tonephin* behandelt und zwar mit der für die Empfindlichkeit der Kröten geeigneten mittleren Dosis von 0,2 mE/ml. 6 Tieren wird das Plasma in der Verdünnung von 1:1 und 6 weiteren Tieren in der Verdünnung 1:3 injiziert. Es werden 0,5 ml des zu untersuchenden Materials (*Tonephin*, Plasma) pro 10 g Körpergewicht der Kröte gespritzt. Diese Zufuhr an Flüssigkeit hydriert die Kröte zugleich mit 5 % ihres Körpergewichtes und führt in Abwesenheit von ADH zu einer Diuresesteigerung von 100 bis 150 % gegenüber der Vorperiode.

Herstellung des ADH-Standards

0,2 ccm einer Ampulle ADH (= 100 mE, denn 1 ccm Tonephin = 0,5 E) werden mit 1,8 ccm Aqua dest. versetzt. Hiervon werden 0,2 ccm mit 50 ccm 0,45 %iger NaCl-Lösung verdünnt. In dieser Verdünnungslösung sind in 0,5 ccm 0,1 mE ADH enthalten. Die so hergestellte ADH-Lösung kann den Tieren injiziert werden.

Herstellung der Plasmavergleichslösung

Das Plasma wird für eine Tiergruppe im Verhältnis 1:1 mit Aqua dest. verdünnt. Für die Weiterverdünnung 1:3 für die dritte Tiergruppe wird ein Teil der Serumverdünnung 1:1 mit einem Teil 0,45 %iger NaCl-Lösung versetzt, so daß man nun ein 25 %iges Serum zur Verfügung hat. Dabei muß die antidiuretische Aktivität in der Verdünnung 1:1 doppelt so groß wie in der Verdünnung 1:3 sein, da in dieser die ADH-Aktivität ja durch die Weiterverdünnung um die Hälfte herabgesetzt ist. Auf diese Weise erhält die Kröte mit allen Injektionen eine gleichmäßig konzentrierte 0,77 M Lösung, die zur osmotischen Konzentration ihrer eigenen Körperflüssigkeit (0,102 M) hypoton ist. Nach der Injektion dieser Lösung werden in derselben Weise wie in der Vorperiode für 2 weitere Stunden Gewichtsveränderung und Diurese bestimmt. Diese Diuresewerte werden mit den Mittelwerten aus der Vorperiode prozentual verglichen. Die prozentuale Änderung der Diurese nach Injektion der Testflüssigkeit gegenüber dem Mittelwert aus der Vorperiode wird als Wirkungsindex für den ADH-Effekt benutzt. Diese für jede Tiergruppe getrennt zu ermittelnden Wirkungsindices bestimmen den Verlauf der aktuellen Wirkungsgeraden, die also mit Hilfe einer bekannten Standarddosis und den beiden unbekannten Plasmaverdünnungen im Verhältnis 1:2 nach einem "Drei-Punkte-Verfahren" ermittelt wird. Vergleicht man also die nach Applikation der Testflüssigkeit erfolgte prozentuale Diuresehemmung mit der Diuresegröße der Vorperiode, so ergibt sich die genannte gesetzmäßige Beziehung zwischen exogen zugeführter ADH-Dosis und Diuresehemmung (BUCHBORN). Und zwar läßt sich diese Beziehung in einer $\int$ -förmigen Dosis-Wirkungskurve darstellen (Abb. 1a).

Quantitative Berechnung der ADH-Plasmaaktivität

Zur leichteren rechnerischen Auswertung der quantitativen ADH-Aktivität des Plasmas wird die $\int$ -förmige Wirkungskurve nach dem HAZENschen Verfahren, das der sog. Probittransformation von R. A. FISHER (24) verwandt

ist, in eine lineare Regressionslinie verwandelt (Abb. 1b). Dabei ist die Beziehung zwischen dem HAZENSchen Ordinatenwert P' des Wirkungsindex und dem entsprechenden Wert y für die Diureseänderung gegenüber der Vorperiode durch das GAUSSsche Wahrscheinlichkeitsintegral gegeben:

$$P' = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} - \int_{-\infty}^y e^{-\frac{y^2}{2}} dy \quad (1)$$

BUCHBORN (24) konnte aus zahlreichen Versuchen ermitteln, daß die jeweilige aktuelle Wirkungsgerade für den Einzelversuch bei einem Mittelwert für den Richtungskoeffizienten der Wirkungsgeraden von $R = 0,831$ mit einer Streubreite von $\pm 0,190$ parallel zu der von ihm gefundenen ADH-Standardgeraden verläuft. Dabei wurde die HAZENSche Koordinateneinteilung so gewählt, daß sich jede Änderung der Amphibiendiurese unter Einfluß von ADH im Koordinatensystem darstellen läßt. Schwankungen der ADH-Empfindlichkeit bei den Tieren bedingen dann lediglich eine Parallelverschiebung der monovarianten Logarithmus-Dosis-Wirkungskurve, d. h. der Regressionskoeffizient der linearen Regressionslinie (= Steigungswinkel) bleibt immer konstant (24). Wegen dieser Schwankung muß man die Lage der jeweiligen Wirkungsgeraden parallel zur ADH-Standardgeraden für jeden Versuch mittels eines ADH-Standard-Präparates (Tonephin) von konstanter Wirksamkeit neu bestimmen. Nur mit einem solchen läßt sich aus dem Testmaterial und der ADH-Standardgeraden die ADH-Menge in der Testflüssigkeit bestimmen. Untersuchungen von BUCHBORN (26) ergaben, daß die renale Empfindlichkeitsgrenze der Kröte für ADH bei $0,01 - 1,0$ mE ADH/ml liegt. Die cutane Empfindlichkeitsschwelle für ADH liegt wesentlich höher und stört daher die ADH-Bestimmungen im Plasma nicht.

Der für unsere Versuchsreihen geeignete ADH-Standard lag bei einer Dosis von $0,2$ mE/ml. Die antidiuretische Aktivität des Plasmas läßt sich dann aus der graphischen Darstellung der Wirkungsgeraden im Wahrscheinlichkeitsnetz ablesen, dessen Abszisse logarithmisch, dessen Ordinate nach dem GAUSSschen Wahrscheinlichkeitsintegral graduert ist:

Die ermittelten prozentualen Wirkungsindizes A und B werden auf der jeweiligen ADH-Wirkungsgeraden so aufgetragen, daß zwischen den auf der Abszisse abzulesenden ADH-Dosen für die Plasmaverdünnung 1:1 und 1:3 das Verhältnis 1:2 besteht (denn in der Plasmaverdünnung von 1:3 ist ja die ADH-Aktivität infolge der doppelten Verdünnung nur halb so groß wie in der Plasmaverdünnung 1:1). Hat man graphisch die Punkte ermittelt, an denen diese Bedingung erfüllt ist, so läßt sich unter Berücksichtigung der jeweiligen

Verdünnungsverhältnisse des Plasmas die ADH-Aktivität des getesteten Materials auf der Abszisse ablesen (siehe Beispiel S. 30).

Da nach empirischen Ergebnissen die diuresehemmende ADH-Wirksamkeit bei den im Plasma vorkommenden niedrigen Mengen in der ersten Stunde nach der Injektion am höchsten ist und dann allmählich abnimmt, geht der Index B (Diureseänderung in der 1. Stunde post inj.) doppelt in die Berechnung des ADH-Plasmaspiegels ein, der Index A dagegen (Diureseänderung in der 1. und 2. Stunde post inj.) nur einfach. Die ADH-Aktivität des Plasmas in μ E/ml ergibt sich dann nach der Ablesung der Abszissenwerte für die Indices A und B als

$$\frac{\text{Index A} + 2 \text{ mal Index B}}{3} = x \mu \text{ E ADH/ml} \quad (2)$$

Die Schwankungsbreite des angewandten ADH-Testes an der Erdkröte beträgt $\pm 20\%$ der bestimmten Einzeldosis. Die Empfindlichkeitsgrenze gestattet es, Adiuretin-Werte von 10 bis 1500 μ E/ml zu erfassen.

Durch die Entwicklung dieses für ADH hochempfindlichen und sehr spezifischen Krötentestes wurde es möglich, erstmalig quantitative Angaben über die ADH-Plasmaspiegel beim Menschen zu gewinnen.

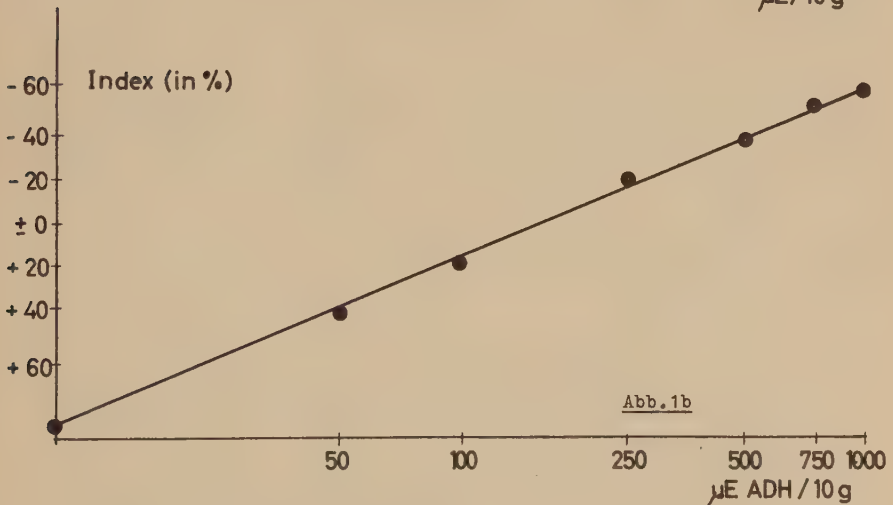
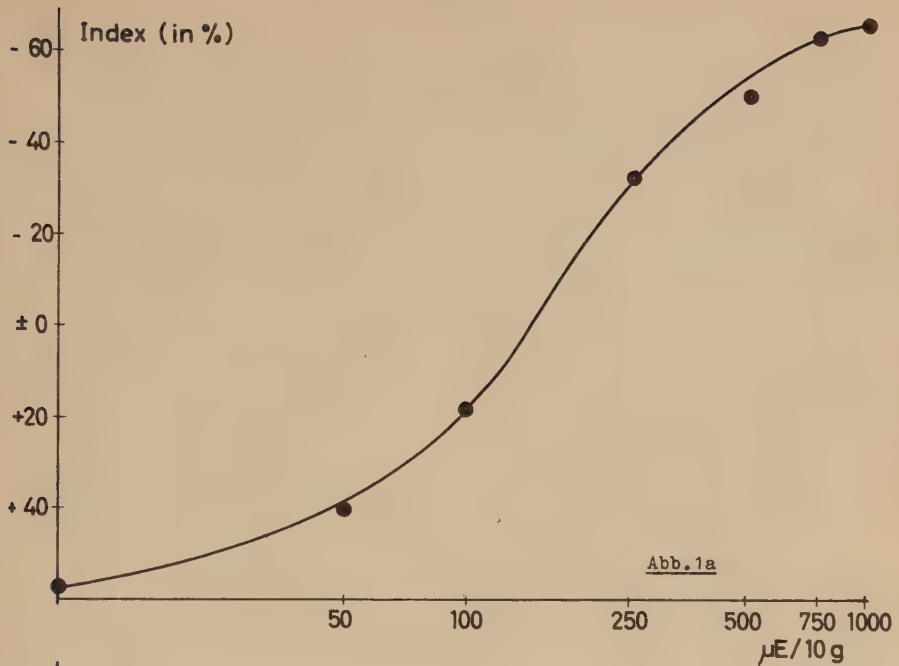


Abb. 1a, b Log.-Dosis-Wirkungskurve für die Diureseänderung (%) durch ADH an der Erdkröte (*Bufo bufo*) nach BUCHSORN. (a) Wirkungsindex arithmetisch, (b) nach dem GAUSSschen Wahrscheinlichkeitsintegral unterteilt.

Im folgenden sei an Hand eines vollständigen Versuchsprotokolls ein Beispiel für die quantitative Berechnung des ADH-Plasmaspiegels gegeben:

Versuchsprotokoll vom 6. 11. 1957

Versuch Nr. 22

Proband: H. A. cand. med.

(10. Hypoxieversuch, S.49)

23 Jahre

a) Kontrolle des Wassergleichgewichtes der Kröten durch Ermittlung der Leerwerte, Messung der Diuresewerte der "Vorperiode" und Injektion der Testflüssigkeit im Anschluß an die Vorperiode.

ADH-Standard-Tiere (0,1 mE ADH/10 g Gewicht der Kröte)

	Gewicht vor Blasenentleer.	Gewicht nach Blasenentleer.	Diurese/60 min	% Diureseänderg. nach Inj. d. Testflüssigkeit		Gewicht vor Blasenentleer.	Gewicht nach Blasenentleer.	Diurese/60 min	% Diureseänderg. nach Inj. d. Testflüssigkeit
1) 8 ⁴⁰					2) 8 ⁴¹				
9 ³⁴	19,00	18,75	0,28		9 ³⁶	17,90	17,70	0,22	
10 ²⁰	19,20	18,85	0,46		10 ²⁸	18,20	17,90	0,35	
12 ⁰⁷	19,55	19,00	0,31		12 ¹²	18,70	18,20	0,29	
Injektion:			0,35	(Mittelwert)	Injektion:			0,29	(Mittelwert)
13 ⁰⁵	20,40	20,20	0,21	-40%	13 ⁰⁷	19,80	19,50	0,33	+14%
14 ⁰⁴	20,30	20,15	0,15	-58%	14 ⁰⁶	20,10	19,65	0,46	+59%
3) 8 ⁴¹					4) 8 ⁴²				
9 ³⁵	31,95	31,55	0,45		9 ³⁸	31,35	30,90	0,48	
10 ⁴⁰	32,35	31,80	0,51		10 ³²	31,55	31,20	0,39	
12 ¹⁰	32,85	31,85	0,67		12 ¹⁴	32,20	31,85	0,21	
Injektion:			0,54	(Mittelwert)	Injektion:			0,36	(Mittelwert)
13 ¹⁷	34,10	33,45	0,58	+7%	13 ⁰⁸	33,90	33,65	0,28	-22%
14 ²⁰	34,05	33,35	0,67	+24%	14 ⁰⁷	34,00	33,60	0,41	+14%

5) 8^{42}					6) 8^{43}				
9^{38}	33,10	32,75	0,38		9^{41}	32,60	32,15	0,47	
10^{44}	33,75	33,05	0,64		10^{35}	32,90	32,45	0,50	
12^{14}	33,90	32,85	<u>0,70</u>		12^{18}	33,90	32,80	<u>0,64</u>	
			0,57					0,54	
13^{20}	35,25	34,75	0,46	-19%	13^{12}	35,45	34,80	0,72	+33%
14^{22}	35,60	34,75	0,83	+46%	14^{10}	35,00	34,60	0,42	-22%

7) 8^{45}				
9^{45}	38,50	38,00	0,50	
10^{46}	38,85	38,05	0,79	
12^{20}	39,25	38,20	<u>0,67</u>	
			0,65	
13^{25}	40,80	39,85	0,88	+35%
14^{27}	40,50	39,45	1,01	+56%

Plasma im Verhältnis 1:1 verdünnt, vor Hypoxie:

1) 8^{44}					2) 8^{45}				
9^{42}	34,85	34,10	0,78		9^{44}	34,15	33,35	0,82	
10^{38}	34,70	34,15	0,59		10^{40}	34,15	33,30	0,91	
12^{22}	35,35	34,30	<u>0,61</u>		12^{25}	34,80	33,40	<u>0,80</u>	
			0,66					0,84	
13^{14}	36,70	36,10	0,70	+ 6%	13^{15}	35,60	35,00	0,72	-14%
14^{11}	36,90	36,10	0,85	+29%	14^{13}	35,50	34,70	0,83	- 1%

3) 8^{45}					4) 8^{46}				
9^{46}	29,15	28,40	0,74		9^{48}	27,10	26,70	0,39	
10^{43}	28,95	28,30	0,69		10^{44}	27,35	26,85	0,54	
12^{29}	29,30	28,35	<u>0,54</u>		12^{31}	28,90	28,00	<u>0,51</u>	
			0,66					0,48	
13^{22}	30,30	29,80	0,57	-14%	13^{24}	30,25	29,80	0,51	+ 6%
14^{15}	30,30	29,65	0,74	+12%	14^{16}	30,30	29,30	1,15	+140%

5) 8 ⁴⁷ ₅₀					6) 8 ⁴⁷ ₅₃				
9 ⁴⁸	48,15	47,70	0,43		9 ⁵⁰	33,80	32,90	0,82	
10 ³⁵	48,50	48,00	0,52		10 ⁴⁰	33,65	33,00	0,69	
12 ²⁵	49,60	48,80	<u>0,45</u>		12 ²⁹	34,40	33,25	<u>0,63</u>	
			0,47					0,71	
13 ¹⁸	52,30	51,80	0,60	+28%	13 ²⁴	35,80	35,20	0,74	+4%
14 ¹⁸	52,40	51,85	0,62	+32%	14 ²⁴	35,95	34,70	1,36	+92%

7) 8 ⁴⁸ ₅₅				
9 ⁵³	32,25	31,30	0,85	
10 ⁴³	32,20	31,35	0,88	
12 ³⁰	32,75	31,60	<u>0,63</u>	
			0,79	
13 ²⁵	33,90	33,15	0,96	+22%
14 ²⁵	33,70	32,80	0,98	+24%

Plasma im Verhältnis 1:3 verdünnt, vor Hypoxie:

1) 8 ⁵⁰ ₀₀					2) 8 ⁵¹ ₀₃				
10 ¹⁶	22,75	22,40	0,30		10 ¹⁸	29,20	28,70	0,42	
11 ⁵¹	23,10	22,35	0,60		11 ⁵²	29,55	28,85	0,56	
12 ⁵⁰	23,55	22,55	<u>0,63</u>		12 ⁵²	29,60	28,85	<u>0,48</u>	
			0,51					0,49	
13 ⁴⁸	24,40	23,70	0,71	+39%	13 ⁵²	31,00	30,10	0,90	+84%
14 ⁴⁸	24,35	23,20	1,18	+132%	14 ⁵⁰	30,55	30,00	0,57	+16%

3) 8 ⁵¹ ₀₈					4) 8 ⁵² ₁₂				
10 ²⁰	17,20	16,85	0,27		10 ²¹	40,90	40,40	0,38	
11 ⁵⁵	17,75	17,15	0,50		11 ⁵⁷	41,50	39,75	1,68	
12 ⁵⁴	18,00	17,20	<u>0,51</u>		12 ⁵⁶	40,90	39,60	<u>0,82</u>	
			0,43					0,96	
13 ⁵¹	18,50	18,00	0,51	+19%	13 ⁵³	42,65	41,70	0,97	+1%
14 ⁵¹	18,60	17,75	0,90	+110%	14 ⁵³	42,55	41,50	1,10	+15%

5) 8 ⁵⁵					6) 8 ⁵⁶				
10 ¹⁴	36,50	35,90	0,46		10 ¹⁷	23,40	22,80	0,45	
11 ²⁴	37,55	36,40	0,99		11 ²⁷	23,35	22,50	0,73	
13 ⁰⁰	38,45	37,00	<u>0,91</u>		13 ⁰³	23,20	22,70	<u>0,31</u>	
			0,79					0,50	
13 ⁵⁸	40,00	38,35	1,70	+116%	14 ⁰⁰	24,50	23,70	0,84	+68%
14 ⁵⁵	39,35	38,10	1,32	+ 67%	14 ⁵⁷	24,10	23,60	0,53	+ 6%

Plasma 1:1 verdünnt, nach Hypoxie:

1) 8 ⁴⁶					2) 8 ⁴⁷				
10 ⁰⁰	23,20	22,50	0,57		10 ⁰⁴	32,60	32,05	0,43	
10 ⁵²	23,00	22,40	0,69		10 ⁵⁴	32,45	32,00	0,54	
12 ²⁵	22,70	22,05	<u>0,42</u>		12 ²⁹	32,75	32,25	<u>0,32</u>	
			0,56					0,43	
13 ²⁸	23,95	23,00	0,91	+ 63%	13 ³⁰	34,30	33,35	0,94	+118%
14 ²⁷	23,45	22,50	0,97	+ 74%	14 ³²	33,85	32,85	0,97	+125%

3) 8 ⁴⁸					4) 8 ⁴⁹				
10 ⁰⁷	30,15	29,70	0,34		10 ¹⁴	47,00	45,30	1,20	
10 ⁵⁶	30,85	30,25	0,74		11 ⁰⁰	46,05	45,10	1,24	
12 ³¹	31,10	30,40	<u>0,44</u>		12 ³⁹	46,60	45,20	<u>0,85</u>	
			0,51					1,09	
13 ³²	32,45	31,05	1,38	+170%	13 ⁴⁴	47,45	46,05	1,30	+ 19%
14 ³⁴	31,60	30,65	0,92	+ 80%	14 ³⁷	47,10	45,75	1,53	+ 40%

5) 8 ⁵⁰				
10 ¹⁶	32,40	31,90	0,35	
11 ⁰¹	32,45	32,00	0,60	
12 ⁴³	33,05	32,40	<u>0,38</u>	
			0,44	
13 ⁴⁶	34,60	33,70	0,86	+ 96%
14 ³⁹	34,25	33,65	0,68	+ 55%

Plasma 1:3 verdünnt, nach Hypoxie:

1) 8 ⁵⁴ ₂₀					2) 8 ⁵⁴ ₂₂				
10 ⁰⁸	33,55	33,10	0,32		10 ¹⁰	22,45	21,95	0,34	
11 ⁵³	33,70	33,15	0,69		11 ⁵⁷	22,40	21,85	0,69	
12 ⁵⁰	34,35	33,45	<u>0,52</u>		12 ⁴⁷	22,50	21,90	<u>0,34</u>	
			0,51					0,46	
13 ⁴⁵	35,85	34,65	1,26	+148%	13 ⁵²	23,45	22,85	0,66	+ 43%
14 ⁵⁰	35,40	34,30	1,20	+136%	14 ⁴⁷	22,95	22,45	0,55	+ 20%

3) 8 ⁵⁵ ₂₅					4) 8 ⁵⁶ ₂₆				
10 ¹²	17,65	17,30	0,23		10 ¹⁹	44,10	43,30	0,53	
11 ⁰⁰	17,60	17,30	0,38		11 ⁰⁴	44,15	43,10	1,20	
13 ⁵⁵	17,85	17,60	<u>0,14</u>		13 ⁵⁹	43,10	--	--	
			0,25					0,87	
13 ⁴⁸	18,90	18,40	0,55	+120%	13 ⁵⁰	44,45	44,15	--	--
14 ⁵⁵	18,50	17,95	0,63	+152%	14 ⁵⁰	44,90	43,50	1,65	+ 90%

5) 8 ⁵⁷ ₂₈									
10 ²¹	23,45	22,95	0,33						
11 ⁰⁶	23,50	23,00	0,57						
13 ⁰²	23,20	23,05	--						
			0,45						
14 ⁵³	24,75	23,70	1,13	+152%					
14 ⁵³	24,25	23,40	1,00	+122%					

b) Quantitative Berechnung des ADH-Plasmaspiegels

Index-Tabelle:

Test- flüssigkeit	Tier- zahl	Index A	Index B
0,1 mE ADH	7	+ 9 %	+ 1 %
<u>Vor Hypoxie:</u> Plasma 1:1	7	+ 26 %	+ 5 %
Plasma 1:3	6	+ 56 %	+ 55 %
		= 176 μ E ADH/ml	= 222 μ E ADH/ml
<u>Nach Hypoxie:</u> Plasma 1:1	5	+ 84 %	+ 93 %
Plasma 1:3	5	+ 109 %	+ 116 %
		= 0 μ E ADH/ml	= 0 μ E ADH/ml

Tab. 1

Ergebnis der Berechnung aus den Indices nach Gleichung (2):

Vor Hypoxie enthielt das Plasma 207 μ E ADH/ml,

nach Hypoxie betrug die antidiuretische Aktivität des Plasmas 0 μ E ADH/ml.

Das Ergebnis wird (s. S. 36) graphisch nach dem "3 Punkte-Verfahren" aus der Darstellung der Wirkungsgeraden im Wahrscheinlichkeitsnetz gewonnen wie Abb. 2 für den Index A zeigt. Der Index B wird in gleicher Weise berechnet, weshalb hier auf die graphische Darstellung desselben verzichtet wurde.

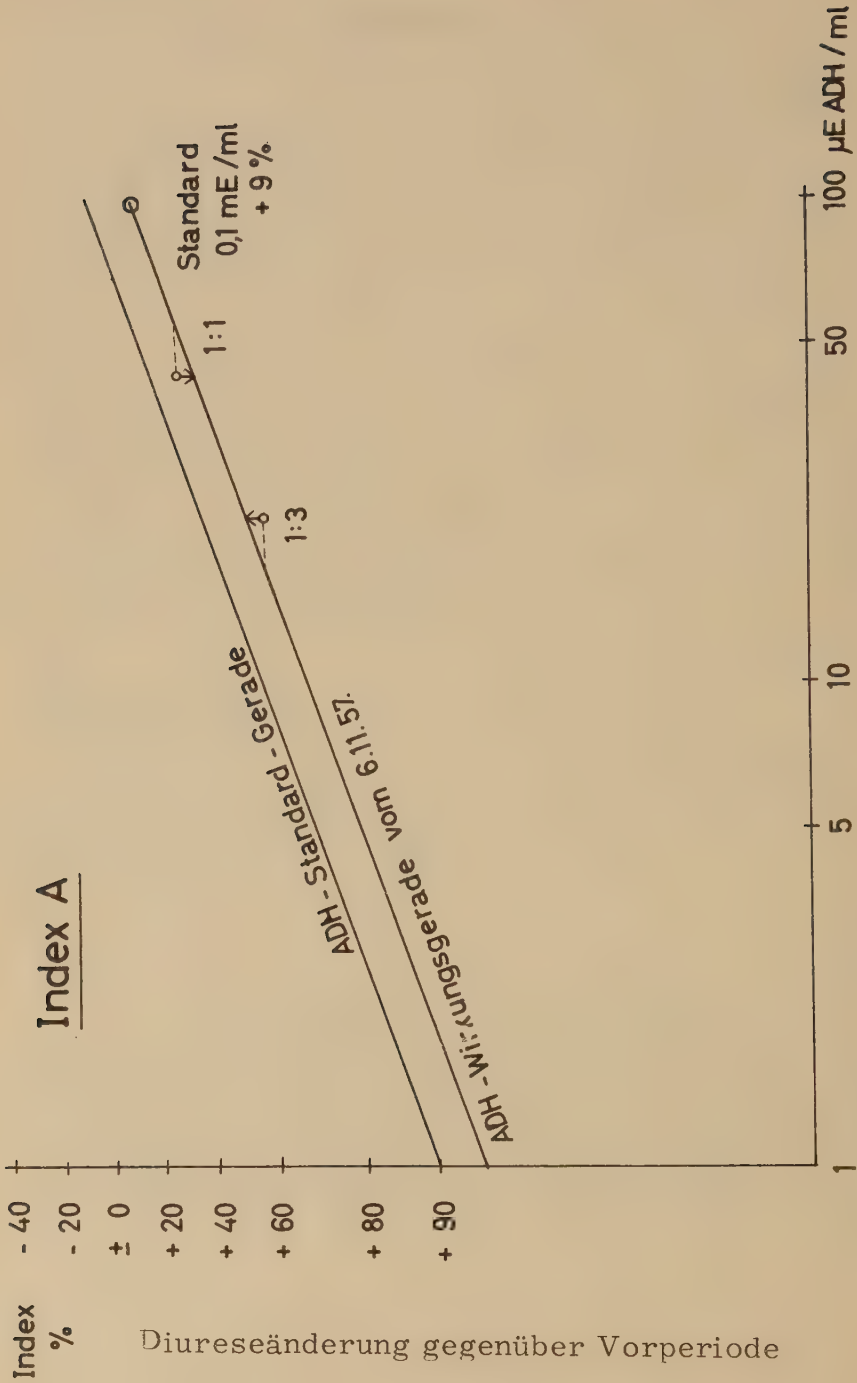


Abb. 2 Graphische Bestimmung der Höhe des ADH-Plasmaspiegels.

a) Durchführung der Sauerstoffmangelversuche (Untersuchungen bei akuter Hypoxie)

Zur Klärung der Frage, ob im Zusammenhang mit einer akuten Änderung der arteriellen Sauerstoffspannung eine Veränderung der antidiuretischen Aktivität des Plasmas unabhängig von der Serumosmolarität auftritt, ließen wir gesunde Probanden O_2 -arme Luftgemische von 9 bzw. 10 % O_2 mit Stickstoff atmen. Zugleich sollte die Wirkung einer akuten Hypoxie auf die Urin- und Elektrolytausscheidung (Na, Cl, K) geprüft werden.

Die Inhalationsdauer lag regelmäßig bei 15 Minuten. Eine Gesichtsmaske aus Gummi mit einem Ausatemventil sorgte für luftdichten Verschluss des Systems, so daß exogener Luftzutritt ausgeschlossen wurde. Eine Überdruckatmung fand nicht statt, da der manometrisch bestimmte Druck in der Atemmaske trotz der eingebauten Ventile unter 20 mm H_2O lag. Von einer Vorbehandlung der Probanden hinsichtlich Hydrierung und Nahrungsaufnahme sahen wir ab, da bei der gestellten Frage nach der Beeinflussbarkeit der ADH-Plasma-Aktivität gerade der hypoxische Stimulus auf das normale, unveränderte endogene ADH-Gleichgewicht und dessen Korrelation zur Serumosmolarität von Interesse war, weshalb letztere nicht durch Hydratisierung beeinflusst werden sollte.

Vor und nach der O_2/N_2 -Atmung wurden Urinsammelperioden durchgeführt und zwar in der Weise, daß eine Stunde vor der Inhalation die Blase entleert und der Urin verworfen wurde.

Eine halbe Stunde vor Beginn der O_2 -Mangelatmung ruhten die Probanden, damit in der Kreislaufdynamik Ruhebedingungen zur Versuchsdurchführung gewährleistet waren.

Unmittelbar vor Beginn der Sauerstoffmangelatmung wurden die Urinmengen gesammelt, gemessen und das Hamminutenvolumen vom Zeitpunkt der ersten Urinentleerung bis zur zweiten, unmittelbar vor Versuchsbeginn errechnet. Ebenso erfolgte vor Versuchsbeginn die erste Blutentnahme; das Blut wurde sofort in der oben angegebenen Weise verarbeitet und nach 10 min den Kröten injiziert, um die ADH-Aktivität des Plasmas vor der Hypoxie zu testen. Zugleich mit dem Absetzen der O_2 -Mangelatmung erfolgte die 2. Blutentnahme, die in der gleichen Weise an den Kröten getestet wurde, so daß die ADH-Plasma-Spiegel vor und unter der O_2 -Mangelatmung verglichen werden konnten.

Auch sogleich nach Absetzen der Atmung wurde der Urin gesammelt, Harnminutenvolumen, Natriumausscheidung/min und Harnkonzentration ermittelt.

Puls, RR, Atmung wurden während des Versuches kontrolliert und nahmen regelmäßig zu.

Sämtliche Sauerstoffmangelversuche wurden in einem ruhigen Versuchsraum durchgeführt, um jegliche Störung auszuschalten, die eine zusätzliche Belastung oder Irritation der Probanden bedeutet hätte.

b) Versuchsdurchführung der Sauerstoffatmung
(Untersuchungen nach chronischer Hypoxie)

Eine zweite Versuchsbedingung, die in gleicher Weise die arterielle Sauerstoffspannung akut ändert und somit ebenfalls Aussagen über Veränderungen der antidiuretischen Aktivität des Plasmas im Zusammenhang mit der Hypoxie erwarten läßt, stellt die O_2 -Atmung chronisch-hypoxischer Herzinsuffizienter dar: 10 Patienten mit kardialer Dekompensation verschiedenen Grades, davon 7 mit ausgeprägtem chron. Cor pulmonale, von denen drei schwerst dekompensiert waren, sowie zwei mit chron. Emphysebronchitis leichteren Grades und ein Patient mit bilateraler kongenitaler Wabenlunge erhielten unter einem Zelt im Durchschnitt 50 min Sauerstoffatmung. Die Urinmengen wurden vor und nach der Atmung registriert und die Osmolarität und die Elektrolytausscheidung gemessen. Im übrigen wurde mit den Blutentnahmen vor und nach der O_2 -Atmung genau so verfahren wie bei der Durchführung der O_2 -Mangelversuche. Die antidiuretische Aktivität des Plasmas der Patienten vor und nach O_2 -Atmung wurde wiederum in Krötenversuch getestet.

C) BESTIMMUNG DER SERUMOSMOLARITÄT

a) Die Definition der Osmolarität

Die Osmolarität einer biologischen Flüssigkeit ist ein Maß für die Konzentration aller darin gelösten osmotisch-wirksamen Teilchen pro Volumeneinheit Lösungsmittel.

Da der osmotische Druck von der Zahl der in einer Lösung gelösten Teilchen abhängt, entspricht bei idealen Elektrolytlösungen mit vollkommener Dissoziation der Moleküle in Ionen die Osmolarität dem Produkt aus Molarität

und Ionenzahl. Im biologischen Flüssigkeitsmilieu liegen dagegen kompliziertere Verhältnisse vor. Hier wird der osmotische Druck von inkonstant dissoziierenden Elektrolyten und von Nichtelektrolyten (Glukose, Harnstoff) sowie von kolloidalen Makromolekülen bestimmt, deren aktuelle osmotische Einzelkoeffizienten man nicht erfassen kann. Da es sich bei den biologischen Flüssigkeiten also immer um sog. nichtideale oder Mischlösungen handelt, läßt sich der osmotische Druck nicht über eine quantitative Einzelanalyse aller osmotisch wirksamen Bestandteile erfassen, da er in solchen Lösungen von mehreren Faktoren abhängig wird: von der Ionenkonzentration, Ionenwertigkeit, von dem Dissoziationsgrad der einzelnen Moleküle sowie von der Gesamtkonzentration der Mischlösung.

Osmotische Druckverhältnisse in biologischen Medien werden daher am besten in Form der kryoskopisch gemessenen Gesamtosmolarität bestimmt.

Die Einheit der Osmolarität ist das sog. Osmol (Osm). 1 Osm stellt die Masse von $6,023 \cdot 10^{23}$ osmotisch wirksamen Molekülen bzw. Ionen einer Substanz in wässriger Lösung dar.

1 Osm = 1000 mOsm.

Die pro Osm erfolgende Gefrierpunktserniedrigung einer wässrigen Lösung (= sog. osmolare Gefrierpunktsdepression) beträgt

$$\Delta T_o = -1,856^\circ \text{C}.$$

b) Die Berechnung der Serumosmolarität (S_o)

Die Osmolarität einer Lösung ergibt sich also aus dem Verhältnis

$$\Delta T_o = \frac{\text{gemessene Gefrierpunktserniedrigung}}{1,856}$$

und somit

$$S_o = \frac{\text{Gefrierpunkt des Serums}}{\text{Osmolare Gefrierpunktsdepression}}$$

Die Osmolarität des Harns wird analog hierzu bestimmt.

c) Die Bestimmung der "effektiven" Serumosmolarität

Ausgehend von einem Postulat VERNEYS konnte BUCHBORN (28) zeigen, daß die ADH-Freisetzung aus dem HHL nicht von der Gesamtosmolarität,

sondern vom sog. effektiven osmotischen Plasmadruck reguliert wird. Unter den frei die Zellwände permeierenden Nichtelektrolyten stellt der Harnstoff den bedeutendsten Anteil dar. Sein osmotischer Gradient ist = 0, d. h. er ist ebenso wie Wasser überall im Organismus frei diffusibel und findet sich daher extrazellulär wie intrazellulär in gleicher Konzentration. Während unter der Gesamtosmolarität die Gesamtheit aller ionisierten und nicht ionisierten osmotisch wirksamen Teilchen verstanden wird, ist der effektive osmotische Plasmadruck bzw. die effektive Serumosmolarität gleich der osmotischen Konzentration der nicht frei diffusiblen Anteile (= Elektrolyte), für die also kein Konzentrationsgefälle zwischen extra- und intrazellulärem Raum besteht (28).

Da nun nach den Untersuchungen von BUCHBORN an azotämischen Patienten mit erhöhtem Harnstoffgehalt im Blut die ADH-Produktion von der effektiven Serumosmolarität und nicht von der Gesamtosmolarität abhängt, haben wir uns in unseren Berechnungen (besonders in Fällen mit Erhöhung des Blutharnstoffs) immer auf diese bezogen.

Die effektive Serumosmolarität ergibt sich aus der Differenz zwischen Gesamtosmolarität und der Partialosmolarität der frei diffusiblen Substanzen, bei Fehlen einer Hyperglykämie also aus der des Harnstoffs. Der Anteil der Partialosmolarität des Harnstoffs an der Gesamtosmolarität errechnet sich nach Abb. 3, welche die empirisch gewonnene Beziehung zwischen Harnstoffkonzentration und Harnstoff-Partialosmolarität wiedergibt.

d) Durchführung der Gefrierpunktsbestimmung

Wir führten die Gefrierpunktsbestimmungen des Serums und Urins kryoskopisch mit dem BECKMANN-Thermometer durch: Um eine gleichmäßige Unterkühlung zu ermöglichen, befindet sich in einer Kältemischung von Eis und NaCl um ein Gefrierrohr mit der zu untersuchenden Flüssigkeit, in die ein Rührer und das BECKMANN-Thermometer eintauchen, ein weites Rohr als Luftmantel. Die Skala des BECKMANN-Thermometers ist in $0,01^{\circ}\text{C}$ eingeteilt und ermöglicht eine Ablesung auf $0,002^{\circ}$ genau. Mit Hilfe des Gefrierpunktes von Aqua bidest. wird vor jeder Gefrierpunktsbestimmung der entsprechende Nullwert ermittelt; und zwar wird unter fortgesetztem Rühren bis in die Nähe des Gefrierpunktes abgekühlt, wobei die Temperatur der Flüssigkeit zunächst unter den Gefrierpunkt sinkt (Unterkühlung). Durch Einimpfen eines Eiskristalles in die Flüssigkeit wird dann der exotherm verlaufende Erstarrungsvorgang ausgelöst. Die dabei freiwerdende Wärme läßt das

Thermometer ansteigen, sobald es eine konstante Einstellung zeigt, kann der Gefrierpunkt abgelesen werden. Die Differenz zwischen dem Gefrierpunkt der zu untersuchenden Lösung und dem 0-Punkt von Aqua bidest. ergibt schließlich den tatsächlichen Gefrierpunkt.

e) Bestimmung des Harnstoffs

Die Ermittlung der Harnstoffwerte erfolgte nach der Methode von CONWAY.

Prinzip:

Die Bestimmung des Harnstoff-Serumspiegels erfolgt indirekt, indem man dessen fermentatives Umwandlungsprodukt (Ammoniumborat), das man durch Zusatz einer Ureaselösung zum Testmaterial (Serum, Urin) in Gegenwart einer Borsäurelösung erhält, gegen eine n/100 HCl bis zum Farbumschlag titriert.

Im einzelnen verfährt man dabei so, daß sich in einer großen, sog. CONWAY-Schale 2 kleinere Schalen (A, B) befinden, von denen die eine (A) das Testmaterial unter Zusatz einer Urease-Phosphatpufferlösung (optimale Fermentaktivität) enthält, die andere (B) Borsäurereagenz und Bromkresylgrün mit Methylrot als Indikator. Der Schale A des Testmaterials wird noch stark konzentriertes K_2CO_3 zugesetzt, das den aus dem Harnstoff durch Urease freigesetzten Ammoniak austreibt. Nach 110 min Verweildauer im Brutschrank bei $37^\circ C$ ist das fermentativ durch Ureasewirkung aus dem Serum-Harnstoff freigewordene Ammoniak unter Bildung von Ammoniumborat quantitativ in Borsäurelösung übergeführt. Dieses wird nun gegen n/100 HCl bis zum Auftreten einer Rotfärbung titriert. Die Multiplikation des Titrationswertes der Analyse mit dem vorher gegen eine 120 mg%ige Harnstofflösung bestimmten Faktor der n/100 HCl ergibt den Harnstoffwert in mg%.

Für die Bestimmung des Harnstoffgehaltes des Urins ist eine vorherige Verdünnung auf 1:10 nötig.

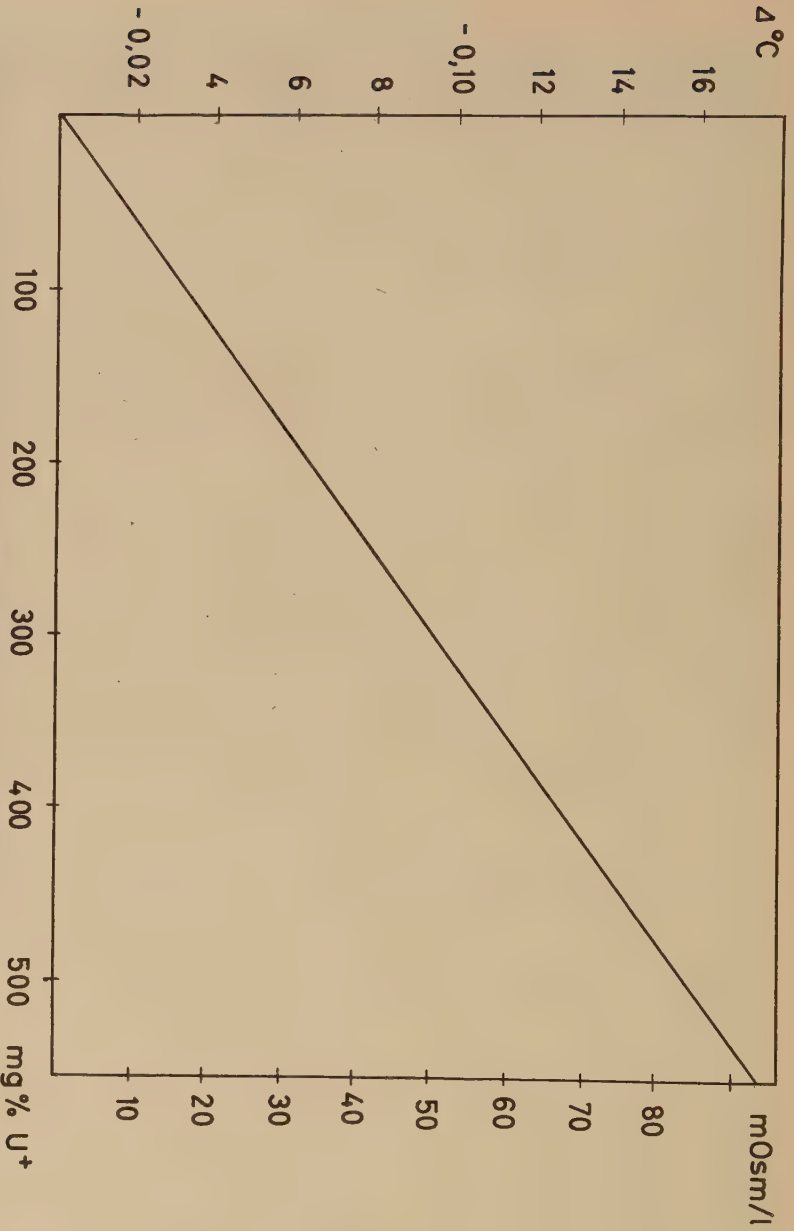


Abb. 3 Harnstoffkonzentration u. Serumosmolarität (nach BUCHBORN).
Der normale Harnstoffgehalt von 35-45 mg% entspricht einer Harnstoff-Osmolarität von 5-7 mOsm/l.

D) BESTIMMUNG DER ELEKTROLYTE

Zur Beurteilung von Änderungen der Elektrolytausscheidung nach Veränderungen der O_2 -Spannung erfolgte die Bestimmung von Natrium und Kalium im ZEISSschen Flammenphotometer bei einer Verdünnung von 1:50 und einer Wellenlänge von 590 m μ für Natrium und 770 m μ für Kalium, und zwar jeweils im Vergleich mit einer NaCl bzw. KCl-Standardlösung. Die Werte für Natrium und Kalium in mval/l kann man dann aus einer empirisch aufgestellten Eichkurve ablesen.

Die zur Erfassung des Chlorids verwandte Methode besteht in einem vereinfachten titrimetrischen Verfahren von SCRIBNER (100) mit mercurimetrischer Chloridbestimmung. Der Nachweis erfolgt durch direkte Titration und hat den Vorteil, daß Eiweiß dabei nicht miterfaßt wird. Der für optimale Nachweisbedingungen erforderliche pH-Wert ist von SCRIBNER empirisch bei pH = 2 festgelegt worden. Die Säure-Titration muß daher immer auf diesen pH-Wert eingestellt werden.

Das Prinzip der Methode beruht darauf, daß man eine angesäuerte (n/10 Salpetersäure) Probe des zu untersuchenden Materials (Plasma, Urin) mit Mercuri-Nitrat in Gegenwart von Diphenylcarbazon als Indikator titriert. Dabei reagiert das Mercuri-Nitrat mit dem Chlorid des Plasmas bzw. Urins unter Bildung eines löslichen, aber nicht ionisierten Mercuri-Chlorids. Nach Verbrauch des Chlorids gehen die noch übrigen Hg-Ionen mit dem Indikator unter Bildung einer stark rotvioletten Farbe eine stabile Verbindung ein. Der Titrationswert der verbrauchten Mercuri-Nitratlösung, mit 100 multipliziert, ergibt den Chlorwert in mval/l.

E) KREATININ UND KREATININ-CHLEARANCE

Die endogene Kreatinin-Clearance dient als Maß für die glomeruläre Filtratmenge, wenn keine Niereninsuffizienz, d. h. keine Serumkreatininspiegel über 1,2 mg% bestehen.

a) Kreatinin-Bestimmung im Serum

Sie beruht im Prinzip auf der Eigenschaft des Kreatinins, in alkalischer Lösung (NaOH) Pikrinsäure zu Pikraminsäure zu reduzieren (JAFPE), deren rote Farbe man dann im ELKO photometrisch auswertet. Das Serum wird

mit Uranylacetat enteiweißt, filtriert und nach Hinzufügen von Pikrinsäure und NaOH bei Filter S 53 gegen Leerwert (Wasser, Reagenzien) photometriert.

b) Kreatinin-Bestimmung im Urin

Diese beruht auf demselben Prinzip wie die Serum-Bestimmung des Kreatinins, erfordert jedoch eine vorherige Verdünnung des Harns auf 1:10. Es wird ebenfalls bei Filter S 53 im ELKO photometriert.

c) Ermittlung der Kreatinin-Clearance

Der Clearance-Wert einer Substanz gibt uns dasjenige Plasmavolumen an, in dem der betreffende Stoff unmittelbar vor der Ausscheidung gelöst war bzw. wieviel ml Plasma in der Zeiteinheit (Minute) vollständig von der betreffenden harnpflichtigen Substanz befreit ("cleared") wurden.

Aus dem Harn-Minuten-Volumen und der Konzentration des Kreatinins im Harn (C_U) und im Plasma (C_P) errechnet sich der Clearance-Wert in ml/min nach der unten angegebenen Clearance-Formel von VAN SLYKE

$$V_F = \frac{V_U \cdot C_U}{C_P} = \frac{\text{im Urin ausgeschiedene Menge}}{\text{Konzentration im Plasma} = \text{im Filtrat}}$$

(Filtratvolumen)

$$\text{denn} \quad V_F \cdot C_P = V_U \cdot C_U \quad \text{d. h.}$$

die Menge der Substanz im Filtrat ist gleich der Menge der Substanz im Urin.

F) DIE BESTIMMUNG DER ALKALIRESERVE

erfolgte nach der Bikarbonatmethode nach VAN SLYKE und ANDWEREN (modifiziert).

Durch Zugabe eines bekannten Überschusses an Säure ($n/10 \text{ HNO}_3$) zu einer Probe von Plasma oder Serum reagiert diese Säure mit HCO_3^- und läßt H_2O und CO_2 entstehen, das entweicht. Die Probe wird dann mit einer Standard-Alkali-Lösung ($n/10 \text{ NaOH}$) bis zum ursprünglichen pH von 7,4 rücktitriert und aus der titrimetrisch bestimmten Quantität an verbrauchter Säure auf die Bikarbonatmenge geschlossen.

G) ERMITTLUNG DES pH

Prinzipiell besteht die Ermittlung des negativ dekadischen Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration in der Messung der elektromotorischen Kraft einer galvanischen Kette, die aus 2 Wasserstoffelektroden besteht, welche in Lösungen verschiedener H-Ionenkonzentrationen getaucht sind. Ist der pH-Wert der einen Lösung bekannt, so kann man das pH einer zu untersuchenden Lösung aus der elektromotorischen Kraft der Kette ermitteln. Es wird also die zwischen Elektrode und Flüssigkeit proportional der jeweiligen H^+ -Ionenkonzentration der Lösung auftretende Potentialdifferenz gemessen.

Auf dieser elektromotorischen pH-Bestimmung mit Hilfe der Wasserstoffelektrode beruhen im Prinzip alle übrigen Messungen potentiometrischer bzw. elektromotorischer Methoden der pH-Bestimmung.

Bei der Durchführung unserer Versuche ermittelten wir das pH im Elektropotentiometer (E 187 der Firma METROHM) mit einer sog. kombinierten Glaselektrode (Ag - AgCl); der Apparat wird vor jeder Messung mit einer Pufferlösung von 7,0 pH bei 37 ° C geeicht. Die pH-Messung des Blutes erfolgte unter luftdichtem Verschuß bei Körpertemperatur = 37 ° C.

Die statistische Sicherung der gefundenen Werte erfolgte durch die Bestimmung der Signifikanz der Mittelwerte sowie der Signifikanz der Differenzen der Mittelwerte nach dem Verfahren der sog. "t-Verteilung" von STUDENT. Dabei bedeutet $t = 0,01$ eine statistische Wahrscheinlichkeit von 99 %.

IV. ERGEBNISSE DER EIGENEN VERSUCHSDURCHFÜHRUNGEN ÜBER DIE ADH-PLASMAAKTIVITÄT

a) Unter akuter Hypoxie

An 11 gesunden Studenten untersuchten wir den ADH-Plasmaspiegel vor und nach 15 min O_2 -Mangelatmung. Gleichzeitig wurden die kryoskopisch bestimmte Serumosmolarität, der Serum-Harnstoff, die Urinmengen, die Exkretion/min, die Kreatinin-Clearance, das pH und die Alkalireserve ermittelt.

Die Symptome einer wirksamen Hypoxie zeichneten sich durch subjektive Dyspnoe, Benommenheit, leichtes Schwindelgefühl, Druckgefühl im Präcordialbereich, objektiv durch Puls- und RR-Anstieg, durch eine Cyanose der Haut und sichtbaren Schleimhäute ab. Die subjektiven und objektiven Symptome der experimentell gesetzten akuten Hypoxie gingen wenige Minuten nach Absetzen der O_2 -Mangelatmung zurück. Gegen Ende der O_2 -Mangelatmung kam es außerdem in einigen Fällen zu dem Gefühl gesteigerten Harndranges. Bei allen Versuchspersonen wurde auf ruhige und gleichmäßige Atmung ohne Hyperventilation geachtet, um eine Hypokapnie zu verhindern. Ebenso ließ sich eine Überdruckatmung ausschließen, da der manometrisch bestimmte Druck in der Atemmaske trotz der eingebauten Ventile unter 20 mm H_2O betrug. Diese Untersuchungen über die Wirkung einer akuten Hypoxie auf den ADH-Plasmaspiegel haben zu folgenden Ergebnissen geführt:

Die Serumosmolarität verhielt sich uneinheitlich; wie aus nebenstehender Tabelle 2 hervorgeht, nahm sie in 6 von 11 untersuchten Fällen zu, in 5 Fällen fiel sie ab. Dagegen fielen die ADH-Plasma-Spiegel in 9 von 11 Fällen nach Hypoxie-Atmung ab. Diese Abnahme der ADH-Plasma-Spiegel unter akuter Hypoxie erwies sich in 8 Fällen statistisch als signifikant, d.h. sie lag außerhalb der methodischen Fehlerbreite von $\pm 20\%$. Gleichzeitig stand sie in signifikanter Korrelation zu den jeweiligen Ausgangswerten; d.h. der ADH-Abfall war um so größer, je höher der anfängliche ADH-Plasma-Spiegel vor Hypoxie war. Nach den Untersuchungen von BUCHBORN (25) wird die ADH-Ausschüttung normalerweise von der jeweiligen Serumosmolarität gesteuert, d.h. jedem Wert der Serumosmolarität zwischen 270

und 325 mOsm/l kann ein proportional hierzu ansteigender Wert des ADH-Plasma-Spiegels zugeschrieben werden.

Zur Beurteilung des Verhaltens des ADH-Plasmaspiegels nach Änderungen der arteriellen Sauerstoffspannung ist es daher nötig, den relativ zur Veränderung der Serumosmolarität zu erwartenden mit dem tatsächlich beobachteten ADH Spiegel zu vergleichen. Diese relative Änderung des ADH-Plasma-Spiegels ergibt sich demnach als Differenz zwischen dem aktuell gemessenen und dem gemäß der Osmolarität zu erwartenden mittleren ADH-Plasma-Spiegel (s. Tab. 2). Dabei wird ein mittlerer ADH-Anstieg von $4,5 \mu\text{E/ml}$ pro 1 mOsm/l zugrunde gelegt, wie er aus den Untersuchungen an Normalpersonen und Ödemkranken (25, 30) zu entnehmen ist. Damit ergibt sich sogar in 9 von 11 Fällen ein im Vergleich zur Serumosmolarität signifikanter, relativer ADH-Abfall nach akuter Hypoxie.

Aus dieser Beobachtung geht hervor, daß akute Hypoxie unter Ausschluß von Hypokapnie und von Überdruckatmung beim Gesunden in der Lage ist, den ADH-Plasma-Spiegel unabhängig von der Serumosmolarität, die diesen Spiegel normalerweise reguliert, zu senken, wobei das Ausmaß des ADH-Abfalls proportional der Höhe des Ausgangswertes für ADH zunimmt. Dieser Befund stellt das Hauptergebnis der vorliegenden Untersuchung dar. Ergänzend hierzu wurden die folgenden Veränderungen renaler Funktionsgrößen registriert:

Die Na-Exkretion nahm nach der Hypoxie in 5 von 8 untersuchten Fällen zu (s. Tab. 3). Das Harnzeitvolumen stieg nur in 5 von 9 Werten nach Hypoxie an, während es in 4 Fällen abfiel. Die endogene Kreatinin-Clearance fiel in 4 von 8 Werten ab (s. Tab. 3).

Die statistische Auswertung zu Tabelle 3 für die Veränderungen der Na-Exkretion/min, für das Harnzeitvolumen und für die Kreatinin-Clearance unter Hypoxie sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Hieraus ist zu entnehmen, daß die Diurese nach Hypoxie im Durchschnitt zunahm (s. auch Tab. 3); der Unterschied erwies sich aber wegen der geringen Zahl von Einzelwerten noch nicht als signifikant. Aus denselben Gründen erschien die im Durchschnitt erhöhte Na-Exkretion unter Hypoxie nicht signifikant. Dagegen ließ sich der Rückgang des Glomerulusfiltrates (gemessen durch die endogene Kreatinin-Clearance) unter der Hypoxie-Atmung als statistisch signifikant sichern ($p < 0,01$).

Tabelle 2

Relative Änderung der ADH-Plasmaspiegel nach 15 min
 O_2 -Mangelatmung bei Gesunden (akute Hypoxie)

Nr. des Vers.	Änderung nach Hypoxie Osmolari- tät	Plasma- ADH	Änderung des Plasma-ADH gem. Osmolari- tät zu erwarten	Relative Ände- rung des Plasma-ADH
1	+ 3 mOsm/l	- 3 μ E/ml	+12 μ E/ml	- 15 μ E/ml +)
2	+ 4 mOsm/l	-120 μ E/ml	+16 μ E/ml	-136 μ E/ml +)
3	-10 mOsm/l	-104 μ E/ml	-40 μ E/ml	- 64 μ E/ml +)
4	- 8 mOsm/l	-79 μ E/ml	-32 μ E/ml	- 47 μ E/ml +)
5	+ 4 mOsm/l	+11 μ E/ml	+16 μ E/ml	- 5 μ E/ml
6	+ 2 mOsm/l	-30 μ E/ml	+ 8 μ E/ml	- 38 μ E/ml +)
7	+ 1 mOsm/l	+ 6 μ E/ml	+ 4 μ E/ml	+ 2 μ E/ml
8	+ 4 mOsm/l	-38 μ E/ml	+16 μ E/ml	- 54 μ E/ml +)
9	- 3 mOsm/l	-118 μ E/ml	-12 μ E/ml	-106 μ E/ml +)
10	- 6 mOsm/l	- 14 μ E/ml	-24 μ E/ml	+ 10 μ E/ml
11	- 8 mOsm/l	-207 μ E/ml	-32 μ E/ml	-175 μ E/ml +)

+) = signifikante Änderung.

Tabelle 3

Werte zu den Versuchsdurchführungen der akuten Hypoxie

Test-Nr.		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Serumosmolarität i. mOsm/l (eff. Serumosmol.)	a	304	300	308	312	305	305	316 (309)	307	308	311	310
	b	307	304	298	304	309	307	317 (311)	311	305	305	302
ADH-Plasmaspiegel in $\mu\text{E/ml}$	a	11	133	135	212	44	33	10	55	128	22	207
	b	8	13	31	133	55	3	16	16	10	8	0
Serum-Harnstoff in $\text{mg}\%$	a	38,2	-	42	35	42	38	40,6	36,7	39	37,4	41,4
	b	39,7	-	39	31	42	34	37,5	36,7	39	37,4	39
Harnzeitvolumen in ml/min	a	7,5	2,20	1,34	7,05	2,87	-	1,68	-	1,15	0,68	0,60
	b	3,63	9,21	1,52	5,20	6,48	-	1,51	-	0,49	1,28	1,22
Osmot. Harnkonzentration in mOsm/l	a	94	-	865	140	298	-	668	-	910	1005	905
	b	163	-	850	304	103	-	595	-	720	760	830
Natrium-Exkretion in $\text{m}\ddot{\text{A}}\text{qu/min}$	a	0,13	-	0,31	0,25	0,26	-	0,32	-	0,16	0,10	0,14
	b	0,15	-	0,37	0,75	0,13	-	0,26	-	0,07	0,16	0,31
Kreatinin-Clearance ml/min	a	98	-	200	102	109	-	113	-	150	113	89
	b	84	-	167	130	80	-	113	-	43	124	102
pH im Blut	a	7,36	7,44	7,39	7,38	7,36	7,31	7,33	7,29	7,35	7,33	-
	b	7,38	7,42	7,42	7,39	7,43	7,33	7,44	7,38	7,38	7,36	-
Alkalireserve in $\text{m}\ddot{\text{A}}\text{qu/l}$	a	26	25	27	26	27	27	27	25	25	24	25
	b	22	25	25	26	27	25	26,5	25	25	23	25

a = vor Hypoxie-Atmung

b = nach Hypoxie-Atmung

Tabelle 4

Statistische Auswertung zu Tabelle 3

	Sicherung der Mittelwerte			Sicherung der Mittelwertsdifferenz		
	Mittelwerte $\sum x/n=\bar{x}$	Varianz $\frac{\sum x^2 - (\sum x)^2}{n-1} = s^2$	Standard- Abweichung (s) der Mittelwerte $s = \sqrt{s^2}$	Relative Streuung $s/\bar{x} \%$	Differenz sDiff. $s^2 \text{ Diff.} = \sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}$	t 95 % P
	a b	a b	a b	a b		
Natrium- Exkretion pro Min.	0,21 0,28	0,0056 0,0468	0,075 0,217	36 % 78 %	0,89	2,26 > 0,05
Harnzeit- volumen	2,79 3,39	6,97 8,92	2,64 2,99	95 % 88 %	0,45	2,11 > 0,05
Kreatinin- Clearance	122 105	1323 1402	36,5 37,4	30 % 34 %	3,05	2,15 < 0,01 ⁺⁾

a = Werte vor Hypoxie-Atmung

b = Werte nach Hypoxie-Atmung

+) = signifikante Änderung

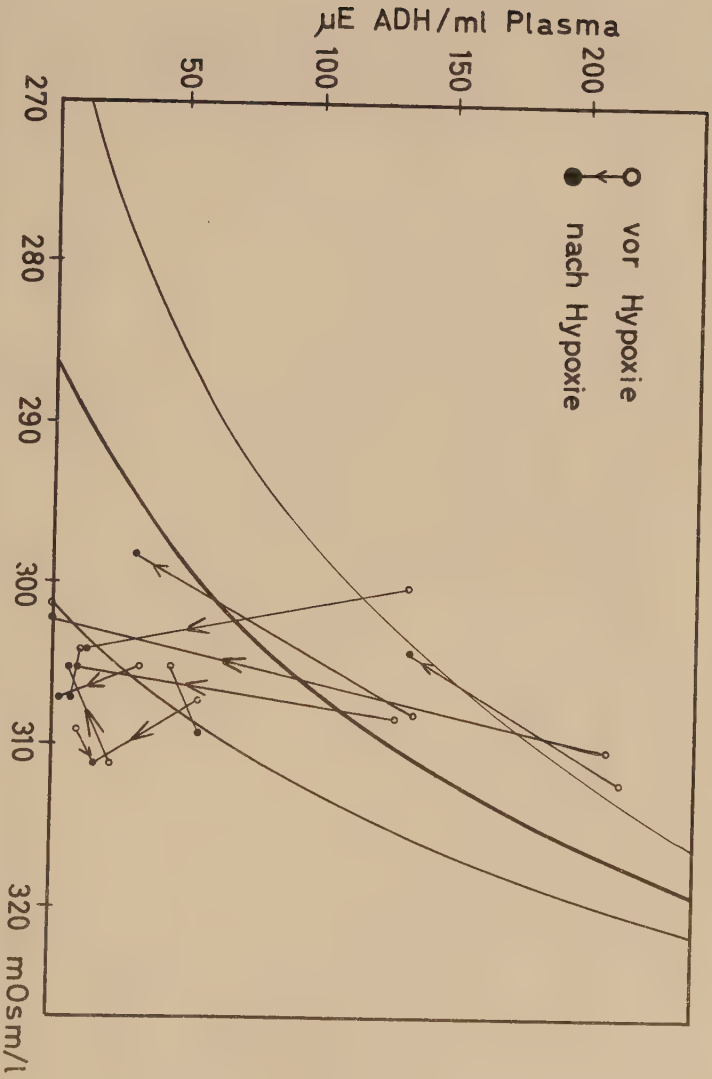


Abb. 4 Beziehung zwischen ADH-Plasmaspiegel und Serumosmolarität nach akuter Hypoxie. Relation zwischen den jeweiligen Ausgangswerten und den entsprechenden Endwerten.

Relativer ADH-Abfall nach O_2 -Atmung bzw. Hypoxie.

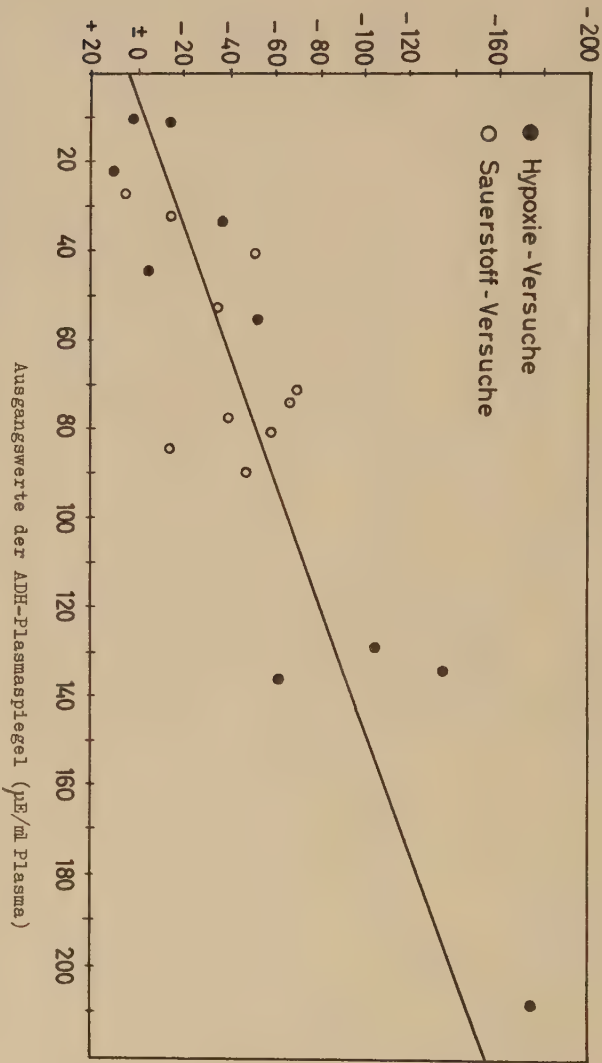


Abb. 5. Beziehung zwischen der relativen Änderung der ADH-Plasmaspiegel vor und nach Hypoxie- bzw. O_2 -Atmung in Relation zum jeweiligen Ausgangswert.

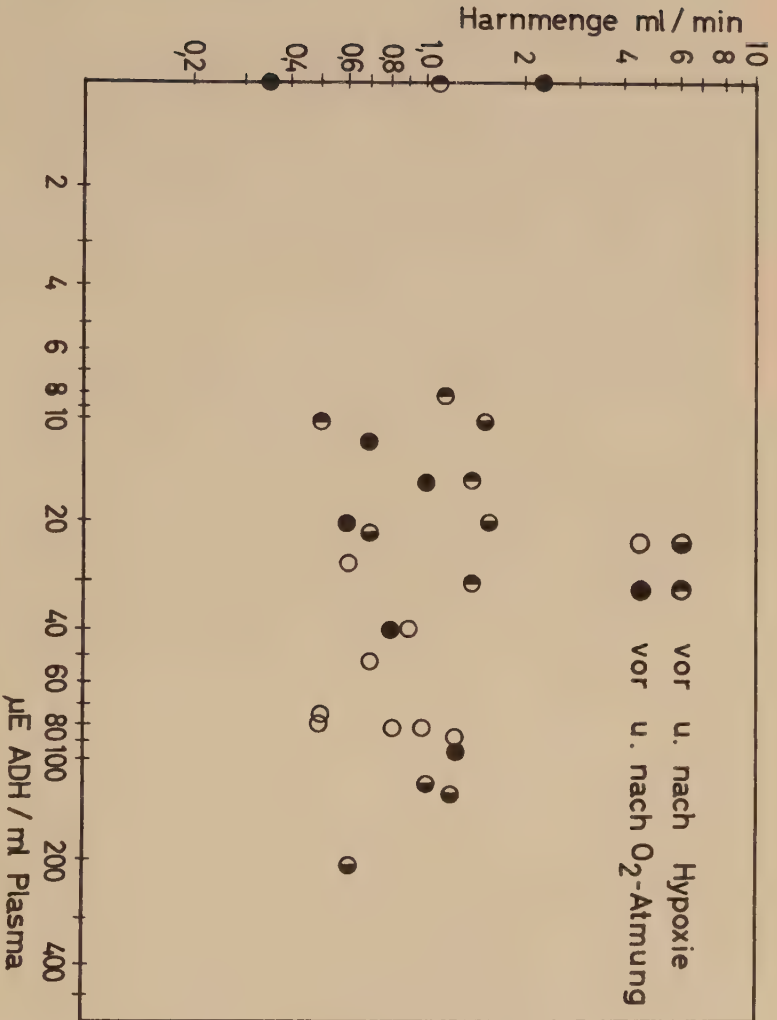


Abb. 6 Beziehung zwischen ADH-Plasmaspiegel und Harnzeitvolumen der untersuchten Gesunden und chronischen Herzinsuffizienten.

b) Ergebnisse nach Sauerstoffatmung chronisch-hypoxischer Herzinsuffizienter

Da die bei Herzinsuffizienten oft bestehende chronische Hypoxie als ein mitwirkender Faktor in der Steuerung der ADH-Produktion des HHL solcher Patienten in Frage kommen kann, untersuchten wir im Vergleich mit dem Verhalten Gesunder nach akuter Hypoxie den ADH-Plasmaspiegel von 10 chronisch-hypoxischen Herzinsuffizienten vor und nach 50 Minuten O_2 -Atmung. Die Patienten standen nicht unter Flüssigkeitsbeschränkung, sondern erhielten lediglich bei Dekompensation mit Ödemen eine NaCl-arme Diät. Alle Untersuchungen nahmen wir am Vormittag 2-3 Stunden nach dem Frühstück bei Bettruhe der Patienten vor.

Wie aus Tabelle 5 ersichtlich ist, kam es auch hierbei in 9 von 10 Fällen zu einer Abnahme der ADH-Plasmaspiegel unmittelbar nach bzw. während der O_2 -Atmung. Diese Abnahme erwies sich in 7 Fällen als 2^2 signifikant und lag damit außerhalb des statistischen Streubereiches des angewandten ADH-Nachweisverfahrens mit $\pm 20\%$ der bestimmten Dosis. Wie nach Hypoxie-Atmung beim Gesunden war auch der ADH-Abfall nach O_2 -Atmung bei der Herzinsuffizienz der Höhe des jeweiligen ADH-Ausgangswertes proportional. ($p < 0,001$)

Lediglich in 2 Fällen war die relative ADH-Abnahme nach O_2 -Atmung nicht als signifikant zu bewerten. In einem einzigen Fall (Nr. 9) kam es zu einem ganz geringen relativen und absoluten Anstieg des ADH-Plasmaspiegels nach der O_2 -Beatmung, der sich aber nicht signifikant erwies. Dabei erscheint es wichtig, darauf hinzuweisen, daß der Patient diesmal (es handelt sich um denselben Patienten wie bei Versuch Nr. 6) keine Erleichterung, sondern eher eine Atembehinderung unter der O_2 -Atmung empfand, sehr stark schwitzte (Wärmestauung?) und über dyspnoische Beschwerden unter dem Sauerstoffzelt klagte. Ferner läßt sich als Ergebnis feststellen, daß diese eindeutige Abnahme des ADH-Plasmaspiegels nach O_2 -Atmung bei den Herzpatienten dem Grad der Cyanose und Dyspnoe proportional verlief, so daß sich bei den schwer dekompensierten und am stärksten cyanotischen Patienten der größte ADH-Spiegel-Abfall fand. In 2 Fällen (s. Tab. 5), bei denen dagegen nur ein leichter Grad von Dyspnoe und Cyanose bestand (Nr. 3 und 7), war der relative Abfall des ADH-Plasma-Spiegels, obwohl vorhanden, nicht mehr

signifikant. Dabei handelt es sich einmal um einen gering dekompensierten Hypertonus (Nr. 3) ohne pulmonale Stauung. Die Werte des Versuches Nr. 7 schließlich beziehen sich auf einen Patienten mit chronischer Emphysembronchitis und chron. Cor pulmonale im Stadium der Rekompensation.

Die Serumosmolarität verhielt sich auch bei diesen Untersuchungen wechselnd: sie blieb in 4 Fällen vor und nach O_2 -Atmung gleich (s. Tab. 6). Dagegen nahm die Na-Exkretion in 6 Fällen und das Harnzeitvolumen ebenfalls in 6 Fällen unmittelbar nach der O_2 -Atmung gleichzeitig mit dem Abfall des ADH-Spiegels zu (s. Tab. 6).

Die endogene Kreatinin-Clearance nahm in 5 von 8 untersuchten Fällen nach O_2 -Atmung zu. Das pH lag bei 5 von 6 Meßwerten zwischen 7,18 und 7,37 und deutete auf eine acidotische Stoffwechsellage hin. Nach O_2 stiegen die pH-Werte in 4 von diesen 6 Fällen an. Die Werte für die Alkalireserve waren nach der O_2 -Atmung nicht signifikant verändert.

Die statistische Auswertung zu Tabelle 6 für die Veränderungen der Na-Exkretion, das Harnzeitvolumen und die endogene Kreatinin-Clearance enthält Tabelle 7. Sie zeigt, daß ähnlich wie bei den Gesunden auch die Werte der chronischen Hypoxien nach Sauerstoffatmung trotz der meist zu beobachtenden Zunahme in Anbetracht der geringen Zahl noch keine statistisch signifikante Steigerung erkennen ließen ($p > 0,05$).

Tabelle 5

Werte zu den Versuchsdurchführungen an Fällen mit chron. Hypoxie. Relative Änderung der ADH-Plasmaspiegel (bezogen auf die Serumosmolarität) nach 50 min Sauerstoffatmung.

Nr. d. Vers.	Änderung nach O ₂ -Atmung Osmolarität	Änderung d. Plasma-ADH gem. Osmolarität zu erwarten	Änderung d. Plasma-ADH relativ zur Osmolarität	Patient (Krankheitsbezeichnung)
1	+ 2 mOsm/l	+ 8 μ E/ml	- 69 μ E/ml ⁺⁾	Dekompensiertes chron. Cor pulmonale, starke Beinödeme, schwere Lungengestauung, starke Dyspnoe
2	+ 3 mOsm/l	+ 12 μ E/ml	- 52 μ E/ml ⁺⁾	Emphysem, chron. Cor pulm., Dyspnoe, Lungenfibrose, geringe praet. Ödeme
3	+ 5 mOsm/l	+ 20 μ E/ml	- 15 μ E/ml	Gering dekompensierter Hypertonus (mitralisiert), leichte Cyanose
4	+ 0 mOsm/l	+ 0 μ E/ml	- 60 μ E/ml ⁺⁾	Bds. Wabenlunge, starke Cyanose u. Dyspnoe
5	+ 17 mOsm/l	+ 68 μ E/ml	- 41 μ E/ml ⁺⁾	Schweres chron. Cor pulm., ausgeprägte Cyanose, Ruhedyspnoe, Cirrhose cardiacaue bds. praetib. Ödeme, starke Dyspnoe
6	+ 0 mOsm/l	+ 0 μ E/ml	- 36 μ E/ml ⁺⁾	Chron. Cor pulm., chron. Emphysebronchitis

7	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$ 0 mOsm/l	- 15 μ E/ml	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$ 0 μ E/ml	- 15 μ E/ml	Chron. Emphysembronchitis, leichte Cyanose, Cor pulm., im Stadium der Rekompens., leichte Dyspnoe, keine Ödeme
8	- 10 mOsm/l	- 89 μ E/ml	- 40 μ E/ml	- 49 μ E/ml ⁺⁾	Herzinsuffizienz bei Myodege- neratio cordis u. Lungenfibrose; hochgradige Dyspnoe u. Cyanose, starke praetib. Beinödeme
9	+ 2 mOsm/l	+ 13 μ E/ml	+ 8 μ E/ml	+ 5 μ E/ml	derselbe Patient wie Nr. 6
10	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$ 0 mOsm/l	- 71 μ E/ml	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$ 0 μ E/ml	- 71 μ E/ml ⁺⁾	Chron. Cor pulm., starke Cyanose, sympt. Polyglobulie, schwer dekompensiert; Links - und Re. -Insuffizienz

Tabelle 6

Werte zu den Versuchsdurchführungen der chronischen Hypoxie

Test Nr. 1		2	3	4	5	6	7	8	9	10
Serumsmolarität in mOsm/l	a	297	300	295 (287)	291 (283)	315 (305)	298	298 (291)	309 (301)	322 (316)
(effekt. Serumsmo- larität)	b	299	303	295 (289)	308 (299)	315 (307)	298	288	310 (303)	322 (316)
ADH-Plasma- spiegel	a	73	40	80	77	52	32	89	27	71
in μ E/ml	b	12	0	20	104	16	17	0	40	0
Serum-Harnstoff	a	39	39	55	51,5	57,8	41,4	47	40,8	36
in mg%	b	36	39	41	53	50	41,4	41	43,6	36
Harnzeitvolumen	a	0,48	0,90	0,83	0,50	0,70	-	1,08	0,63	-
in ml/min	b	0,71	0,36	0,58	4,00	1,00	-	2,17	0,84	-
Osmotische Harn- konzentration	a	810	860	785	870	740	-	505	705	605
in mOsm/l	b	730	940	925	810	735	-	450	670	675
Natrium-Exkretion	a	0,075	0,063	0,17	0,025	0,12	-	0,13	0,028	-
in mÄqu/l	b	0,099	0,029	0,12	0,080	0,16	-	0,29	0,079	-

Endogene Kreati- nin-Clearance in ml/min	a	87	144	117	57	90	47	-	47	57	-
	b	95	150	116	40	104	54	-	69	54	-
pH im Blut	a	7,37	7,32	-	-	-	7,49	7,28	-	7,25	7,18
	b	7,46	7,45	-	-	-	7,38	7,28	-	7,33	7,26
Alkalireserve in mÄqu/l	a	27	27	30	29	32	34	29	26	33	30
	b	28	27	30	32	32	36	29	27	34	30

a = vor Sauerstoffatmung

b = nach 45 min Sauerstoffatmung

Tabelle 7

Statistische Auswertung zu Tabelle 6

	Mittelwerte $\sum x/n = \bar{x}$		Varianz $\frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}{n-1} = s^2$		Standard- Abweichung (s) der Mittelwerte $s = \sqrt{s^2}$		Relative Streuung $s/\bar{x} \%$		Differenz Diff. $\left\{ \text{Diff.} = \sqrt{\frac{2}{s_1 + s_2}} \cdot \frac{s_1}{n_1} \cdot \frac{s_2}{n_2} \right\}$		$t_{95\%}$ P	
Natrium- Exkretion pro Min.	a	b	a	b	a	b	a	b				
	0,113	0,145	0,0076	0,0119	0,0872	0,0345	77 %	24 %	0,65		>2,15	0,05
Harnzeit- volumen	0,81	1,39	0,906	1,434	0,95	1,20	117 %	86 %	1,07		>2,15	0,05
Kreatinin- Clearance	81	85	1264	1407	35,5	37,6	44 %	45 %	0,24		>2,15	0,05

a = Werte vor Sauerstoffatmung

b = Werte nach Sauerstoffatmung

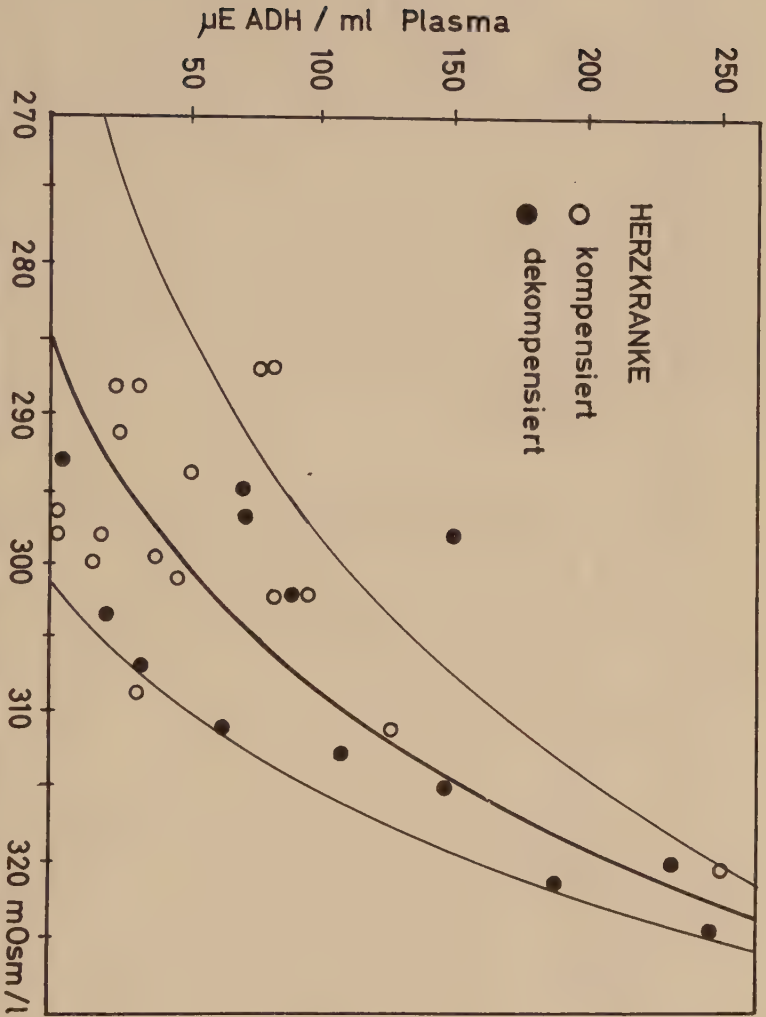
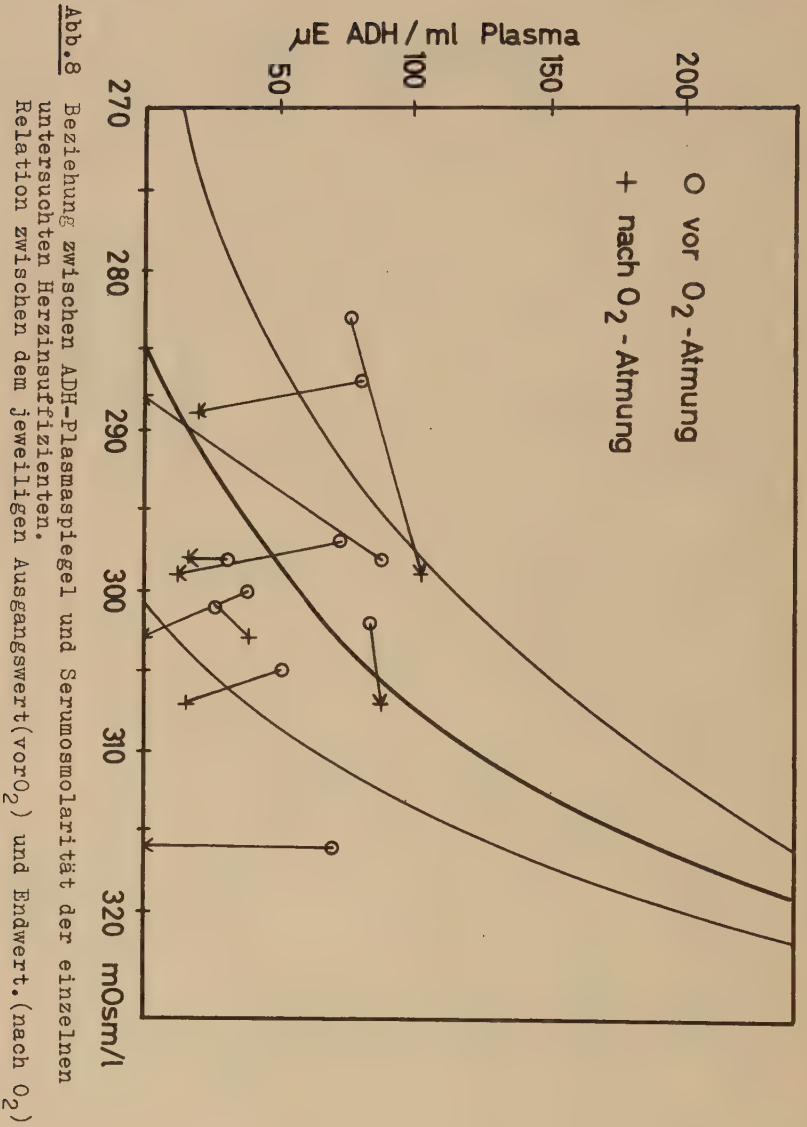


Abb. 7 Beziehung zwischen Serumosmolarität und ADH-Plasmaspiegel bei kompensierten und dekompensierten Herzkranken (nach BUCHBORN).



V. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die vorgelegten Ergebnisse lassen erkennen, daß die beim Gesunden und bei hypotischen Erkrankungen erstmals von BUCHBORN (25-30) gefundene quantitative Korrelation zwischen ADH-Plasmaspiegel und Serumosmolarität durch die Bedingungen der durchgeführten Versuche mit Änderungen der O_2 -Spannung im Blut vorübergehend aufgehoben wird. Die Werte vor experimenteller Hypoxie bei den gesunden Probanden sowie vor O_2 -Atmung bei den Herzkranken gruppieren sich um die Regressionskurve vom ADH-Spiegel zur Serumosmolarität und zeigen damit, daß die Änderungen des ADH-Plasmaspiegels im steady state zunächst durch Änderungen der Serumosmolarität bedingt sind (Abb. 4, 8). Für die auch bei Gesunden bestehende Streuung um die Beziehungskurve zur Serumosmolarität kann neben interindividuellen Varianzen die methodische Schwankungsbreite des Kröten testes von $\pm 20\%$ der bestimmten Einzeldosis verantwortlich gemacht werden (BUCHBORN).

Die an Gesunden durchgeführten Hypoxie-Versuche zeigen nun aber, daß die unter dieser akuten Hypoxie abgesunkenen ADH-Werte z. T. außerhalb dieser Standard-Abweichung liegen (s. Abb. 4).

Die normalerweise geltende Korrelation zwischen Serumosmolarität und ADH-Plasmaspiegel bzw. ADH-Ausschüttung aus dem HHL wird also im engen zeitlichen Zusammenhang mit einer akuten Hypoxie, d. h. mit einer akuten Änderung der arteriellen Sauerstoffspannung aufgehoben. Das dabei relativ zur Serumosmolarität zu verzeichnende Absinken des ADH-Plasmaspiegels kann durch verschiedene Gegebenheiten zustande kommen; denn der ADH-Plasmaspiegel ist die Resultante aus der Ausschüttungsrate des HHL für ADH und aus der Gesamtheit der ADH-eliminierenden Vorgänge, vor allem der Inaktivierung und Ausscheidung des zirkulierenden Hormons. Es kann sich also bei dem Absinken des ADH-Plasmaspiegels im Gefolge einer Herabsetzung der arteriellen Sauerstoffsättigung bzw. der mit dieser einhergehenden sonstigen blutchemischen und zellmetabolischen Veränderungen (1.) um eine Verminderung der ADH-Freisetzung aus dem HHL oder (2.) um eine Beschleunigung der genannten ADH-eliminierenden Vorgänge handeln.

D. h. es kann sowohl ein direkter hypoxischer Einfluß auf die ADH-abgebenden HHL-Zellen als auch auf die hypothalamischen Rezeptoren oder auf die hypothalamisch-neurohypophysäre Zwischenstrecke im Tractus supra-opticohypophyseos bzw. eine Kombination dieser Möglichkeiten in Betracht

gezogen werden. Ebenso gut ist es vorstellbar, daß der intravaskuläre oder intrahepatische, vermutlich enzymatische ADH-Abbau durch Einflüsse im Zusammenhang mit Hypoxie beschleunigt wird und zu einer kurzfristigen ADH-Verminderung im Plasma führt; schließlich käme als letzte, jedoch am wenigsten wahrscheinliche Möglichkeit eine raschere Eliminierung durch die Niere in Frage. Eine Entscheidung für eine dieser Möglichkeiten ist auf Grund der bisherigen Untersuchungen nicht möglich. Da jedoch bei den meisten der untersuchten Vpn. der ADH-Spiegel unabhängig von der individuellen, u. a. von der Serumosmolarität widerspiegelten Ausgangslage des Wasserstoffwechsels ein ADH-Abfall bis nahe Null einsetzte, der also je stärker sein mußte um so höher der ADH-Ausgangswert im Plasma gefunden wurde (Abb. 5), darf geschlossen werden, daß eine Beschleunigung der Eliminierungs- und Inaktivierungsvorgänge zumindest mit im Spiel gewesen sein muß. Denn eine alleinige Bremsung oder vorübergehende Unterbrechung der ADH-Abgabe aus dem HHL an das Blut hätte nicht eine derart weitgehende ADH-Spiegelabnahme erwarten lassen, da die Inaktivierung des zirkulierenden ADH's auf 15-20 min zu veranschlagen ist und unsere Versuchsdauer bei Hypoxie überhaupt nur 15 min betrug. Wenigstens bei den hohen ADH-Ausgangswerten entsprechend einer höheren Serumosmolarität wäre bei alleinigem Angriffspunkt der Hypoxie an der ADH-Abgabe noch eine Restaktivität für ADH im Blut zu erwarten gewesen, die sich jedoch in den meisten Fällen nicht fand. Eine weitere Analyse dieses Phänomens muß deshalb zur weiteren Abklärung der Einzelursachen für die ADH-Abnahme nach akuter und kurzdauernder Hypoxie noch durchgeführt werden.

Anders als bei akuter Hypoxie an Gesunden liegt die Fragestellung bei chronischer Hypoxie im Zusammenhang mit cardialer und/oder pulmonaler Insuffizienz. Bei der Untersuchung des Zusammenhanges zwischen effektiver Serumosmolarität und ADH-Plasmaspiegel war aufgefallen, daß die Gruppe der Herzinsuffizienten in der Relation zwischen diesen beiden Größen gegenüber anderen hydropischen Erkrankungen (Lebercirrhose mit Ascites, Nephrosen) und vor allem gegenüber Gesunden mit unterschiedlichen Graden der Hydratation und Dehydrierung die größte Streuung zeigte. Daraus ergab sich die Frage, ob die bei den Herzinsuffizienzen regelmäßig bestehende chronische Hypoxie als Teilursache an dieser Streuung der ADH-Werte in Relation zur Serumosmolarität beteiligt war. Die Versuche mit akuter Hypoxie an Herzgesunden hatten gezeigt, daß die arterielle Sauerstoffspannung oder eine von ihr abhängige metabolische Größe akut den ADH-Plasmaspiegel beeinflussen, und zwar senken kann. Wir wendeten deshalb den umgekehrten Vorgang wie bei der Hypoxie an und suchten die chronisch-hypoxische Sauerstoffspannung durch eine 50-min-dauernde Sauerstoffbeatmung der Herzpatienten

ten zu normalisieren. Auch dabei ergab sich in 7 von 10 untersuchten Fällen eine außerhalb der methodischen Schwankungsbreite liegende, mithin signifikante Senkung des ADH-Spiegels im unmittelbaren zeitlichen Anschluß an die Sauerstoffbeatmung.

Wir kommen damit zu der überraschenden Feststellung, daß eine akute Hypoxie bei Gesunden dasselbe Ergebnis hinsichtlich des Verhaltens des ADH-Plasmaspiegels in Korrelation zur Serumosmolarität aufweist wie eine akute Sauerstoffbeatmung bei chronisch-hypoxischen Herz- und Lungeninsuffizienzen. Die gefundenen Veränderungen sind also offenbar nicht spezifisch für eine Hypoxie bzw. Sauerstoffanreicherung im Blut, sondern erweisen nur, daß überhaupt eine Änderung des ADH-Plasmaspiegels unabhängig von der effektiven Serumosmolarität im Gefolge von Änderungen der arteriellen Sauerstoffspannung zu beobachten ist, über deren genaue Mechanismen unsere Untersuchungen noch keine Aussage zulassen.

Diese Befunde heben die früher gefundene signifikante Regression vom ADH-Plasmaspiegel auf die effektive Serumosmolarität nicht auf, sondern zeigen nur eine Störungsmöglichkeit dieser Korrelation auf. Zugleich unterstreichen sie die Berechtigung der von BUCHBORN geäußerten Vermutung (30), daß "bei schwerer Herzinsuffizienz mit ausgeprägtem chronischen Sauerstoffmangel im Zusammenhang mit der Hypoxie ein unabhängig von der Serumosmolarität erhöhter ADH-Plasmaspiegel zustande kommt, der dann durch die Sauerstoffzufuhr gesenkt wird". Daß hierbei der Schweregrad der Herzinsuffizienz bzw. der mit ihr einhergehenden Hypoxie eine Rolle spielt, wird schließlich daraus ersichtlich, daß die Senkung des ADH-Spiegels nach O_2 -Atmung je deutlicher war, um so schwerer die Erkrankung bzw. die pulmonale Insuffizienz war (s. Tab. 5).

Mit diesen Befunden ist gegenüber der normalerweise und auch im steady state der hydropischen Störungen des Wasserhaushaltes nachweisbaren Osmoregulation der ADH-Sekretion des HHL ein zweiter, nicht-osmoregulatorischer Störfaktor in Schwankungen der arteriellen Sauerstoffspannung oder in mit ihr zusammenhängenden metabolischen Faktoren gefunden. In dieselbe Gruppe der nicht-osmoregulatorischen Einflüsse auf die ADH-Ausschüttung sind ferner volumenregulatorische Effekte auf die ADH-Abgabe einzuordnen, wie sie sowohl bei Hypovolämien als auch bei Hypervolämien am Menschen von BUCHBORN (30) nachgewiesen werden konnten. Weiterhin hierher zu zählen sind die schon früher vermuteten zentralnervösen Einflüsse auf die Regulation des ADH-Mechanismus, wie sie z.B. aus Diureseänderungen im Zusammenhang mit Schmerz oder anderen emotionellen Irritationen geschlossen und

kürzlich auch von HEINTZ und CHANG SU AHN mittels direkter ADH-Bestimmung im Plasma mit einer der unseren vergleichbaren biologischen Nachweismethodik im Anschluß an Luftenzephalographien nachgewiesen werden konnten. Diese Befunde anderer Untersuchungen lassen daran denken, daß auch die mit unseren Versuchsbedingungen verbundenen Änderungen der Sauerstoffspeisung volumenregulatorische oder zentralnervöse Effekte auf den ADH-Mechanismus ausgeübt haben, so daß nicht die Sauerstoffspeisung selbst hierfür verantwortlich zu machen wäre. Daß die O_2 -Mangelatmung durch eine geschlossene Maske selbst keinen Einfluß auf das intrathorakale Blutvolumen nehmen konnte, wie es bei Überdruckatmung mit 10 cm H_2O -Druck der Fall ist und von GAUER und HENRY als Ursache für Diureseänderungen infolge von Änderungen des Blutvolumens in einer mit Volumenrezeptoren ausgestatteten Kreislaufstrecke angesehen wurde, konnten wir dadurch ausschließen, daß wir den manometrisch gemessenen Druck im geschlossenen Atmungssystem unter 20 mm H_2O fanden. Die Hypoxieatmung fand somit nicht gegen einen wesentlichen Widerstand statt, und wir hatten keinen Anlaß, Änderungen in der Blutverteilung im Gefolge unserer Versuchsdurchführung zu vermuten.

Abschließend sind im Zusammenhang mit den beobachteten ADH-Änderungen die Wirkungen der akuten und chronischen Hypoxie auf die Diurese zu besprechen. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, enthält die Literatur je nach dem Grad der angewandten Hypoxie wechselnde Ergebnisse: Die Untersuchungen der meisten Autoren zeigen, daß schwere Hypoxie einen oligurischen, leichte Hypoxie dagegen einen diuresesteigernden Effekt hat, wobei Uneinigkeit über deren Genese besteht. So wird z.B. bei den tierexperimentellen Untersuchungen als Ursache der diuretischen und oligurischen Reaktionen nach Hypoxie vielfach ein neurogener renaler Vasospasmus vermutet (16, 47-51).

Bei Untersuchungen am Menschen begegnen wir dem komplizierenden Umstand, daß der Endharn in seiner Menge und Konzentration nicht nur der ADH-Steuerung unterliegt, sondern eine Resultante aus dem Zusammenwirken zahlreicher Faktoren (30) wie Glomerulusfiltrat, tubuläre Rückresorptionsmechanismen, verschiedene tubuläre Reaktionstypen gegenüber ADH u. a. mehr ist, deren Einzelwirkungen in den genannten Arbeiten nicht analysiert wurden. So kann z. B. eine Oligurie trotz gleichzeitig niedrigem ADH-Plasmaspiegel im Falle verminderten Glomerulusfiltrates und erhöhter Na-Rückresorption vorliegen. Zwar fand sich statistisch für ein großes Kollektiv eine umgekehrte Proportionalität zwischen dem log. des ADH-Plasmaspiegels und dem log. des gleichzeitig ausgeschiedenen Hamzeitvolumens (BUCHBORN);

allein diese Korrelation kann u. a. auch beeinflusst werden durch eine hypoxiebedingte Modifizierung der verschiedenen renalen Funktionsgrößen, in erster Linie also des Glomerulusfiltrates und der tubulären Leistungen. BASCHIERI u. M. interpretieren z. B. den diuretischen Effekt der Sauerstoffatmung bei Herzinsuffizienz durch eine Verbesserung der renalen Glomerulustätigkeit. Außerdem beobachteten sie aber auch einen Rückgang der antidiuretischen Substanzen im Urin nach O_2 -Atmung und diskutieren hierfür eine doppelte Ursache; einmal eine Blockierung der ADH-Ausschüttung durch den Sauerstoff, der wirkungsmäßig damit ein Antagonist der Serumsmolarität in der Korrelation zum Adiuretin wäre; zum anderen vermuten sie eine oxygene Aktivierung der für den ADH-Abbau verantwortlichen fermentativen Prozesse, wobei sie den letzteren Vorgang für wahrscheinlicher halten. Nach der von MOKOTOFF (89, 11) vertretenen Ansicht wäre die O_2 -Wirkung auf die Niere so zu erklären, daß die unter Hypoxie vermehrte Abgabe vasoaktiver Substanzen aus der Leber wie z. B. Ferritin normalisiert würde, womit ein möglicher Stimulus für die erhöhte ADH-Produktion bei der Herzinsuffizienz fortfiel.

Es erscheint jedoch aus methodischen Gründen nicht gerechtfertigt, diese Hypothesen von BASCHIERI u. M. als zuverlässig zu werten, da das von den Autoren verwandte Nachweisverfahren zur Bestimmung des ADH im Urin als unspezifisch für ADH zu bewerten ist (30) und da weiterhin Aussagen über die ADH-Abgabe aus dem HHL nur aus ADH-Plasmaspiegeln (VAN DYKE) und nur jeweils in Relation zur Serumsmolarität gemacht werden können (BUCHBORN).

Daß wir trotz signifikanter Änderungen der ADH-Plasmaspiegel und zwar sowohl nach Hypoxie- wie nach Sauerstoffatmung keine signifikanten parallelen Änderungen der Diuresegrößen und der Na-Exkretion feststellen konnten, steht nicht im Widerspruch zu unseren Ergebnissen; denn die renale Wasserbearbeitung unterliegt, wie bereits ausgeführt, nicht nur dem ADH-Mechanismus, sondern einer Reihe weiterer renaler Funktionsgrößen, auf die bereits hingewiesen wurde. Daher überrascht es nicht, daß der erhebliche ADH-Abfall im Plasma nicht immer von einer entsprechenden Diuresesteigerung gefolgt ist. Auch sind zwei weitere Momente in Rechnung zu stellen: die zu einer statistischen Aussage zu geringe Zahl an gemessenen Diuresewerten sowie den zu kurzen zeitlichen Abstand zwischen Absetzen der Hypoxie- bzw. O_2 -Atmung und den jeweiligen Urinsammelperioden. Es wurde nämlich von früheren Untersuchern darüber berichtet, daß insbesondere der diuretische Effekt der O_2 -Atmung sich meist erst nach Verstreichen einer längeren Zeit manifestiert (z. B. BARBOUR).

Es ist bei unserer Versuchsanordnung durchaus möglich, daß der Einfluß der O_2 -Spannung auf den ADH-Plasmaspiegel erst gegen Ende der Versuchsdauer wirksam wird. Da jedoch die Diurese und Natriurese vor Versuchsbeginn mit derjenigen während der Versuchsperiode verglichen wurde, ist damit zu rechnen, daß eine Diureseperiode untersucht wurde, die wesentlich länger als der effektive ADH-Abfall dauerte, mithin für diesen und seine Auswirkung auf die renalen Funktionsgrößen nicht repräsentativ ist. Neben dieser zeitlichen Verschiebung zwischen ADH-Abfall und renalem Effekt kommt als weitere Ursache für das Ausbleiben einer statistisch sicheren Diuresesteigerung im Zusammenhang mit dem ADH-Abfall die signifikante Abnahme des Glomerulusfiltrates unter Hypoxie in Betracht, für die am wahrscheinlichsten intrarenale hämodynamische Änderungen zu vermuten sind, wie sie auch von anderen Autoren (15, 50, 101) gefunden wurde. Es war bereits daraufhingewiesen worden, daß eine der Konsequenzen eines verringerten Glomerulusfiltrates in einer Herabsetzung des in den Tubulus eintretenden Flüssigkeitsvolumens liegt. Je geringer dieses Flüssigkeitsvolumen, zumal im distalen Nephron aber ist, um so geringer ist die für eine Hamkonzentrierung erforderliche ADH-Aktivität.

Diese Interferenz mehrerer, durch hypoxische Einflüsse veränderlicher und an der Determinierung des Endharnvolumens beteiligter Faktoren ist wohl die Ursache dafür, daß im Gegensatz zum einheitlichen Verhalten der zentralnervösen und der kreislaufdynamischen Hypoxieeffekte die renalen Auswirkungen der Hypoxie unterschiedlich beurteilt und oft entgegengesetzt gefunden werden, so daß SELKURT (101) von einem "dual type of response of the kidney to the degree of hypoxia" spricht. DOLE u. M. (41) konnten zeigen, daß selbst bei niedriger arterieller Sauerstoffsättigung die Niere denselben Anteil an O_2 /100 cc erhält wie unter normalen Bedingungen und das Glomerulusfiltrat und der renale Plasmadurchfluß unverändert bleiben. AXELROD glaubt deshalb, daß bei mäßiger Hypoxie keine größeren Veränderungen im Sauerstoffverbrauch der Niere auftreten. Solche hält er lediglich bei chronischer Hypoxie für möglich, bei der die abnormen tubulären Funktionen der erhöhten Natrium- und Wasserretention aber eher indirekt über endokrine Einwirkungen zustandekommen sollen. Eine direkte "depression of tubular metabolic activities" unter akuter und chronischer Hypoxie - wie sie von anderen Autoren z. B. von SELKURT u. M. angenommen wird - hat dabei nach Ansicht sowohl von AXELROD als auch von EICHNA (45) u. a. keine Bedeutung bezüglich hypoxischer renaler Funktionsänderungen.

Durchströmungsversuche an der isolierten hypoxischen Niere zeigen aber demgegenüber, daß die Diureseveränderungen unter Hypoxie doch als spezifischer Effekt des renalen Sauerstoffmangels angesehen werden müssen (SELKURT).

Dieser könnte sich entweder auf die Höhe des Glomerulusfiltrates und des renalen Blutdurchflusses oder direkt auf den tubulären Apparat der Niere erstrecken und diese Größen, z. T. über Änderungen des Nierengefäßwiderstandes, beeinflussen. Auch eine verminderte cerebrale Sauerstoffspannung wurde als Ursache für hypoxische Veränderungen der Diuresegröße diskutiert, wobei an das Vorhandensein von "cerebral fluid receptors" gedacht wurde (BULL, BORST, STRAUSS 20, 31, 112).

In jüngster Zeit wurde nun immer mehr die Bedeutung der Niere als Erfolgsorgan der hormonalen Steuerung des Wasser- und Elektrolythaushaltes herausgestellt, weshalb die renale Hypoxämie und die renale Hämodynamik unter Hypoxie auch im Zusammenhang mit der endokrinen Regulation der hypoxischen Diurese verschiedentlich untersucht wurde. Da aber bisher kein spezifisches Nachweisverfahren für die physiologischerweise vorkommenden Mengen an ADH im Plasma zur Verfügung stand, ließen sich hierzu lediglich Vermutungen anstellen, die sich in zwei gegensätzlichen Hypothesen zusammenfassen lassen: daß

- (a) die herabgesetzte Sauerstoffspannung des renalen Blutdurchflusses direkte hypoxische Funktionsabweichungen der Tubuli auslösen könne, oder daß
- (b) eine Beeinflussung der hormonalen Regulation stattfinden könne, indem die herabgesetzte arterielle Sauerstoffspannung eine verminderte ADH-Sekretion aus dem HHL verursache.

Hieraus geht hervor, daß die Wirkungen der Hypoxie auf den Wasserhaushalt und die Nieren zu Veränderungen komplexer Funktionskreise metabolischer hämodynamischer und hormonaler Art führen können. Wie schwierig es dabei ist, Aussagen über Einzelwirkungen der Hypoxie auch in Relation zur endokrinen Regulation zu gewinnen, kommt in der Feststellung von H. SMITH (105) zum Ausdruck.

"Since hypoxia may affect the tubular epithelium, the renal circulation, the secretion of adrenaline and ADH, and possibly the adrenal cortex, the changes in urine flow as well as changes in the composition of the urine are unestimable without further information. "

Die hierzu bisher ausstehenden Kenntnisse über das Verhalten des ADH-Plasma-spiegels und damit der ADH-Ausschüttung aus dem HHL unter Veränderungen der arteriellen Sauerstoffspannung stellten Thema und Ergebnis der vorliegenden Arbeit dar.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die antidiuretische Aktivität des Serums vor und nach Sauerstoffmangelatmung (9 bzw. 10 % O_2) an 11 gesunden Studenten sowie die ADH-Plasmaspiegel vor und nach O_2 -Atmung von 10 chronisch hypoxischen Herzinsuffizienten wurde in Relation zur Serumosmolarität mit einem neuen, für ADH hochspezifischen Nachweisverfahren untersucht. Dabei ergab sich:

1. Unter beiden Bedingungen fand sich ein signifikanter Abfall der ADH-Plasmaspiegel relativ zur Serumosmolarität nach Hypoxie- bzw. O_2 -Atmung cardial Dekompensierter, wobei der ADH-Abfall dem Schweregrad der Dekompensation und dem jeweiligen Ausgangswert ($p < 0,001$) des ADH-Spiegels proportional war. Die Werte der antidiuretischen Aktivität chronisch hypoxischer Herzinsuffizienter lagen dabei zwischen 27-89 $\mu E/ml$, also nicht höher als bei Normalen.
2. Die für Gesunde früher gefundene Korrelation zwischen ADH-Spiegel und effektiver Serumosmolarität ließ sich auch bei den gesunden Probanden sowie bei den cardial Dekompensierten der vorliegenden Untersuchungen sichern. Sie bestätigen damit erneut, daß die oft geäußerte Vermutung einer pathogenetisch bedeutsamen Erhöhung der ADH-Produktion hydrophischer Herzinsuffizienter unbegründet ist.
3. Dagegen lagen die ADH-Werte nach Hypoxie-Atmung Gesunder größtenteils außerhalb des normalen Streubereichs der Beziehungskurve zur Serumosmolarität und machen es somit wahrscheinlich, daß die herabgesetzte arterielle Sauerstoffspannung die ADH-Produktion hemmend beeinflusst oder die Gesamtheit der ADH-eliminierenden Prozesse fördern kann, wie im einzelnen besprochen wurde. Damit erfahren die bisher aus methodischen Gründen nicht beweisbaren Hypothesen verschiedener Autoren bezüglich einer verminderten ADH-Freisetzung unter Hypoxie eine experimentelle Stütze.
4. Die statistische Signifikanzprüfung ergab trotz durchschnittlicher Zunahmen von Harnzeitvolumen und Natrium-Exkretion keine gesicherten Änderungen nach Hypoxie- bzw. Sauerstoffatmung, was in erster Linie auf die geringe Zahl der Diuresemeßwerte und die Besonderheiten der zeitlichen Versuchsanordnungen zurückzuführen ist.

Eine signifikante Abnahme des Glomerulusfiltrates ($p < 0,01$) wurde lediglich unter Hypoxie-Atmung festgestellt und in Übereinstimmung mit anderen Autoren auf eine hypoxämisch veränderte renale Hämodynamik bezogen.

5. Die möglichen Ursachen für den gefundenen ADH-Abfall im Plasma werden diskutiert. Die arterielle Sauerstoffspannung bzw. die in ihrem Gefolge auftretenden zentralnervösen oder zellmetabolischen Veränderungen erscheinen als ein nicht-osmoregulatorischer Teilfaktor in dem Regelsystem des ADH-Mechanismus. Damit wird wahrscheinlich, daß auch die bei Herzinsuffizienten bestehende chronische Hypoxie die früher bei dieser Krankheitsgruppe beobachtete auffallend große Streuung in der Korrelation zwischen ADH-Plasmaspiegel und effektiver Serumosmolarität mitverursacht und als Störfaktor der normalen Osmoregulation in Betracht zu ziehen ist.

- - - - -

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) AMES, R. G., D. H. MOORE und H. B. VAN DYKE
Endocrinology 46: 215 (1950)
- 2) ANSELMINO, K. J. und F. HOFFMANN
Klin. Wochschr. II, 1438 (1931)
- 3) ANTHONY, A. J., S. ATMER und E. HEITS
Klin. Wochschr. 15: 846 (1936)
- 4) ARNOULD, P. et M. LAMARCHE
Soc. Biol. (Paris), 146: 1616 (1952)
- 5) ARNOULD, P. et M. LAMARCHE
J. de Physiol. 46: 809, (1954)
- 6) AXELROD, David, R., Robert F. PITTS
J. Appl. Physiol. 4: 593, (1952)
- 7) BAEZ, S., MAZUR, A., SHORR, E.
Fed. proc. 10: 8 (1951)
- 8) BARACH, A. L.
Bull. St. Francis San. 9: 1, (1952)
- 9) BARGMANN, W. und W. HILD
Acta anat. (Basel) 8: 264, (1949)
- 10) BARBOUR, A., G. M. BULL, B. M. EVANS, N. C. H. JOULS und
J. LOGOTHE-TOPOULOS
Clin. Sci. 12: 1, (1953)
- 11) BASCHIERI, L., L. CIAMPALINI et P. L. GUIDI
Cardiologie (Basel) 26: 42, (1955)
- 12) BASCHIERI, L., B. GRASSI, G. ANDRES und G. F. MAZZUOLI
Rass. Fisiopat. 25: 815 (1954)
- 13) BAYLISS, W. M., STARLING, E. H.
J. Physiol. 16: 159 (1894)
- 14) BERÇU, B. A., S. N. ROKAW, E. MASSIE
J. Lab. clin. med. 34: 1585 (1949)
- 15) BERGER, E. Y., M. GALDSTON und S. A. HORWITZ
J. Clin. Invest. 28: 648 (1949)

- 16) BINDA, G., M. CHIRICO,
Giorn. Clin. Med, 36: 1512 (1955)
- 17) BIRNIE, J. H., R. JENKINS, W. J. EVERSOLE und R. GAUNT
Proc. Soc. Exper. Biol. u. Med. 70: 83, (1949)
- 18) BISSET, G. W. und J. LEE
Lancet 273: 770 (1957)
- 19) BLAND, J. H. "Disturbance of Fluid balance". Sec. Edition,
W. B. Saunders Company, Philadelphia-London (1956)
- 20) BORST, J. G. G.
Acta med. scand. 130: 207 (1948)
- 21) BOURA, A. und S. E. DICKER
J. Physiol. 122: 144 (1953)
- 22) BOYD, E. M. und M. BROWN
Am. J. Physiol. 122: 191 (1938)
- 23) BROD, J., Z. FEJFAR
Schweiz. Med. Wochschr. 85: 84 (1955)
- 24) BUCHBORN, E.
Zeitschr. f. Ges. Exp. Med., 125: 614 (1955)
- 25) BUCHBORN, E.
Klin. Wschr. 34: 953 (1956)
- 26) BUCHBORN, E.
Pflügers Archiv 262: 377 (1956)
- 27) BUCHBORN, E., K. H. R. KOCZOREK, H. P. WOLFF
Klin. Wschr. 35: 452 (1957)
- 28) BUCHBORN, E.
Klin. Wschr. 35: 717 (1957)
- 29) BUCHBORN, E.
Arztl. Fortbildung, F. Lehmann-Verlag,
München Dez. 1957
- 30) BUCHBORN, E.
Habilitationsschrift München 1957
- 31) BULL, G. M. Visceral Circulation (1952)

- 32) BURRIL, M. W. , S. FREEMAN, A. C. IVY
J. Biol. Chem. 157: 297 (1945)
- 33) CALDWELL, Fred. T. , Doris ROLF, H. L. WHITE
J. appl. Physiol. 1: 597 (1949)
- 34) CHARVAT, J. und V. HOLECEK
Endokrinologie 34: 162 (1957)
- 35) CHIRICO, M. und G. BINDA
Giorn. Clin. Med. 36: 1512 (1955)
- 36) CORRAL, J. M. und A. SALCES
Rev. Espan. Fisiol. 11: 1 (1955)
- 37) CROXATTO, H. , F. ANDRADE und L. BARNAFY
Acta physiol. latino-amer. 3: 143 (1952)
- 38) CROXATTO, H. , L. BARNAFI, R. LOPEZ und F. ANDRADE
Metabolism 3: 32 (1954)
- 39) DICKER, S. E. , A. BOURA,
J. Physiol. 122: 144 (1953)
- 40) DOCHIOS, M. und L. S. DREYFUSS
Am. J. Med. Sci. 222: 538 (1951)
- 41) DOLE, V. P. , K. EMERSON, R. A. PHILIPPS, P. HAMILTON und
D. D. VAN SLYKE Am. J. Physiol 145: 337 (1946)
- 42) DONALD, Mc, R. K. und V. C. KELLY
Am. J. Physiol. 154: 201 (1948)
- 43) DYKE, H. B. v. , K. ADAMSONS jr. und S. L. ENGEL
Rec. Progr. Hormone Res. 11: 1 (1955)
- 44) DYKE, H. B. v. , K. ADAMSONS, jr. , S. L. ENGEL
"Aspects of the Biochemistry and Physiology
of Neurohypophyseal Hormones"
- 45) EICHNA, L. W. , FARBER, S. J. , BERGER, R. A. R. , D. P. EARLE,
B. RADER, E. PELLEGRINO, R. E. ALBERT, J. D. ALEXANDER,
H. TAUBE und S. YOUNG WORTH
J. clin. Invest. 30: 1250 (1951)

- 46) EVERSOLE, W. J., J. H. BIRNIE und R. GAUNT
Endocrinology 45: 378 (1949)
- 47) FÖLDI, M., A. KOVÁCH, L. FAKACS und E. KOLTAY
Magy. Belov. Arch. 7: 179 (1954)
- 48) FÖLDI, M., A. G. B. KOVACH, L. TABACS und E. KOLTAY
Acta Med. (Budapest) 8: 19 (1955)
- 49) FÖLDI, M. und SOLTÍ (et al.),
Orv. Hetil 1220 (1956)
- 50) FÖLDI, M., F. SOLTÍ, J. REV, J. SZÁSZ und E. KOLTAY
Act. Med. Acad. Scient. Hung. X: 1-2 (1956)
- 51) FÖLDI, M., F. SOLTÍ, E. KOLTAY, J. REV, K. MEGYESI und
J. SZÁSZ
Act. Med. Acad. Scient. Hung. X: 3 (1957)
- 52) FÖLDI, M., I. ZSOLDOS, J. PALINKAS und J. REV und E. KOLTAY
Act. Med. Hung. 11: 289 (1957)
- 53) FÖLDI, M., A. KOVÁCH, P. ROHEIM, N. PAPP und E. KOLTAY
Zeitschr. f. ges. exper. Med. 129: 15-29 (1957)
- 54) FÖLDI, M., F. SOLTÍ, J. REV und Z. RÉFI
Acta med. scand. 158: 3 (1957)
- 55) FRANK, M. N., L. S. DREIFUSS und S. BELLET
Am. J. Med. Sc. 229: 638 (1955)
- 56) FRANK, E. Berl. klin. Wochschr. 1910 (1957)
- 57) FRASER, A. M. J. Physiol. 100: 233 (1941)
- 58) FREMONT-SMITH, F.
New Engl. J. Med. 206: 1286 (1932)
- 59) FREY, J., HD. SÖLING,
Dtsch. Med. Wochschr. 82: 1712 (1957)
- 60) FULLER, G. R. and C. H. SAWYER
Federat. Proc. 15: 36, (1956)
- 61) GAUER, O. H. und J. P. HENRY
Klin. Wochschr. 356 (1956)
- 62) GIBBS, J. Pharmacol. 40: 129 (1930)

- 63) GILMAN, A. und L. GOODMAN
J. Physiol. 90: 113 (1937)
- 64) GINSBURG, M. und H. HELLER
J. Endocrin. 9: 274 und 283 (1953)
- 65) GLAUBACH, S. und H. MOLITOR
Arch. exp. Path. 166: 243 (1932)
- 66) GÖMÖRI, P. und L. TAKÁCS
Zeitschr. f. Ärztl. Fortbild., 50. Jg., Heft 7/8 (1956)
- 67) GÖPFERT, H. Pflügers Arch. 249: 209 (1947)
- 68) GROLLMANN, A. und B. WOODS
Endocrinology 44: 409 (1949)
- 69) HAM, G. C. und E. M. LANDIS
Clin. Invest. 21: 455 (1942)
- 70) HEINTZ, R. und E. SCHNEIDER
Klin. Wochschr. 819 (1957)
- 71) HEINTZ, R. und CHANG SU AHN
64. Tag d. Deutsch. Ges. f. Inn. Med., Wiesbaden,
14. -17. April 1958
- 72) HELLER, H. und K. E. BLACKMORE
J. Endocrinol. 8: 224 (1951)
- 73) HOUCK, C. R., R. J. BING, F. N. CRAIG und F. E. VISSCHER
Am. J. Physiol. 153: 159 (1948)
- 74) JEFFERS, W. A., M. M. LIVEZEY und J. H. AUSTIN
Proc. Soc. Exper. Biol. u. Med. 50: 184 (1942)
- 75) JENKINS, R. und J. H. BIRNIE
Anat. Record. 103: 543 (1949)
- 76) KOVACH, A., M. FÖLDI, M. PAPP und E. KOLTAY
Acta Med. (Budapest) 10: 25 (1956)
- 77) KREIENBERG, W., L. PROKOP, Th. SCHIFFER
Pflügers Arch. 251: 675 (1949)
- 78) KESTRANEK, H. MOLITOR und PICK
Biochem. Z. 164: 34, (1925)

- 79) LEVIN, L., Endocrinology, 37: 35 (1945)
- 80) LABHARDT "Klinik der Inneren Sekretion",
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957
- 81) LUETSCHER, J. A. zit. nach (1)
- 82) MALAGUZZI-VALERI und M. MONTESANO
Klin. Wochschr. 20: 270 (1941)
- 83) MERRILL, A. J. J. clin. Invest. 25: 389 (1946)
- 84) MERRILL, A. J. und J. BULL
Bull. N. Y., Academ. Med. 24: 607 (1948)
- 85) MERRILL, A. J. Am. J. Med. 6: 357 (1949)
- 86) METZ, D., LITT, J. und R. FRENKEL
Am. J. Physiol. 162: 198 (1950)
- 87) MIDDLESWORTH, L. van, R. L. BANNER, F. LAWSON und E. M. COX
Proc. Soc. Exp. Biol. et Med. 69: 288 (1948)
- 88) MIDDLESWORTH, L. van und L. BANNER
Proc. Soc. Exp. Biol. et Med. 69: 288 (1948)
- 89) MOKOTOFF, R., D. J. W. ESCHER, I. S. EDELMAN, J. GROSSMAN,
L. LEITHER, R. E. WESTON, B. W. ZWEIFACH und E. SHORR
Fed. proc. 8: 112, 1949
- 90) NELSON, E., G. WOODS
J. Pharmacol 50: 241 (1934)
- 91) NOBLE, R. L., E. R. PLUNKETT und N. B. TAYLOR
Rec. Progr. Hormone Res. 5: 263 (1950)
- 92) NOBLE, R. L., H. RINDERKNECHT und P. C. WILLIAMS
Lancet I: 13 (1938)
- 93) NOVELLI, A. C. r. Soc. Biol. 112: 506 (1933)
- 94) PAULISCH, G. Pflügers Arch. Physiol. 264: 314 (1957)
- 95) PICKFORD, Mary Pharmacol Rev. 4: 254 (1952)
- 96) RALLI, E. P., S. H. LESLIE, G. H. STUECK, M. E. DUMM und
B. LAKEN J. clin. Endocrin. 9: 652 (1949)

- 97) ROBINSON, F. H. jr. und L. E. FARR
Ann. Int. Med. 14: 42 (1940)
- 98) RODECK, H. Erg. Inn. Med. u. Kinderheilk. 6: 185 (1955)
- 99) RODECK, H. Ärztl. Wochschr. 12 : Nr. 40 (1957)
- 100) SCRIBNER, B. H.
Proc. Staff Meet. MayoClinic 25: 209 (1954)
- 101) SELKURT, E. Am. J. Physiol. 172: 700 (1953)
- 102) SIEKER, H. O. , O. H. GAUER, J. P. HENRY
J. clin. Invest. 33: 572 (1954)
- 103) SILVETTE, H. Am. J. Physiol. 140: 374 (1943)
- 104) SINCLAIR-SMITH, B. A. A. KATTOS, J. GENEST und E. NEWMANN
Bull. John Hopkins-Hosp. 84: 369 (1949)
- 105) SMITH, H. "The kidney. Structures and function in health and disease. " New York 1951
- 106) SCHWIEGK, H. Verh. dtsch. Ges. f. Kreislaufforschg., 22: 180 (1956)
- 107) STARLING, E. H. und E. B. VERNEY
Proc. Roy. Soc. 97: 321 (1925)
- 108) STEAD, E. A. , N. C. DURHAM, J. V. WARREN und E. S. BRANNON
Am. Heart J. 35: 529 (1948)
- 109) STEIN, M. R. , R. SCHWARTZ und J. A. MIRSKY
J. clin. Invest. 33: 77 (1954)
- 110) STEIN, M. , R. JINKS und I. A. MIRSKY
Endocrinology 51: 492 (1952)
- 111) STICKNEY, J. C. , D. W. NORTHUP und E. J. LIERE
Am. J. Physiol. 147: 616 (1946)
- 112) STRAUSS, M. B. , R. K. DAVIS, J. D. ROSENBAUM, E. C. ROSSMEISL
J. clin. Invest. 30: 862 (1951)
- 113) THEOBALD, G. W.
Clin. Sci. 1: 225 (1934)
- 114) THORN, G. W. , M. CLINTON, B. M. DAVIS und R. A. LEWIS
Endocrinology 36: 381 (1945)

- 115) DU VIGNEAUD, D. T. GISH, P. G. KATSOYANNIS,
J. Am. Chem. Soc. 76: 4751 (1954)
- 116) VERNEY, E. B. Proc. Roy. Soc. London, Ser. B. 135: 25 (1947)
- 117) VERNEY, E. B. Arch. exp. Path. et Pharm. 205: 387 (1948)
- 118) VERNEY, E. B. Brit. Med. J. 119 (1948)
- 119) WALKER, A. M.
Am. J. Physiol. 127: 519 (1939)
- 120) ZWEIFACH, B. W.
"Shock and circulatory homeostasis"
Transactions of the first Conference Josiah Macy Jr.
Foundation (1951)

Herrn Priv. Doz. Dr. E. Buchborn möchte ich hiermit nochmals meinen besonderen Dank aussprechen für die Überlassung des Themas sowie für die wertvolle Unterstützung und die wichtigen Literaturhinweise.

Herrn Prof. Dr. H. Schwiegk danke ich für die Übernahme des Correferates.

Auch Fräulein C. Henschel sei an dieser Stelle für die freundliche Assistenz bei der technischen Durchführung der Versuche herzlich gedankt.

Lebenslauf

Am 2. 8. 1932 wurde ich als Sohn des Kaufmännischen Abteilungsleiters Gustav Hör und seiner Ehefrau Hermine, geb. Schmikal, zu Preßburg geboren.

Von 1938 bis 1943 besuchte ich eine 5klassige Volksschule.

Im Herbst 1943 bestand ich die Aufnahmeprüfung in die Sexta des Lenardgymnasiums in Preßburg, das ich bis März 1945 besuchte.

Infolge der Entwicklung der militärischen Lage gegen Ende des Krieges wurde mein Vater von seiner Firma nach Linz a. D., Oberösterreich, versetzt. Hier setzte ich das unterbrochene Schuljahr am humanistischen Staatsgymnasium bis Juli 1946 fort. Im Herbst 1946 siedelten wir nach Fulda/Hessen um. In Fulda trat ich in das humanistische Domgymnasium ein, dem ich 9 Jahre als Schüler angehörte. Im März 1953 wurde mir dann das Zeugnis der Reife zuerkannt.

Im Sommersemester 1953 begann ich das Medizinstudium an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn. Hier absolvierte ich mein ganzes vorklinisches Studium und legte im August 1955 die ärztliche Vorprüfung mit Erfolg ab.

Zum Wintersemester 1955/56 immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, wo ich mein klinisches Studium vollendete.

Den studentischen Krankenpflagedienst leistete ich im Städtischen Krankenhaus zu Fulda ab. Während der Semesterferien famulierte ich in der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Fulda, an der I. Frauenklinik der Universität München, an der I. Medizinischen Klinik der Universität Wien und an der I. Medizinischen Klinik der Universität in München.

Nach dem Sommersemester 1958 melde ich mich zum medizinischen Staatsexamen.

